

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
Facultad de Medicina y Odontología



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

**"EVOLUCIÓN POST-TRASPLANTE
HEPÁTICO DE LOS PACIENTES CON
CIRROSIS POR VHC Y
COINFECTADOS POR VIH.
COMPARACION CON PACIENTES
MONOINFECTADOS POR VHC."**

Tesis doctoral

Octubre 2020

Doctoranda: Carmen Vinaixa Aunés

Directora: Dra. María Victoria Aguilera Sancho-Tello

Tutora: Dra. Marina Berenguer Haym

Valencia, 2020

MARIA VICTORIA AGUILERA SANCHO-TELLO, Doctora en Medicina por la Universidad de Valencia y directora de esta tesis, y **MARINA BERENGUER HAYM**, Doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad de Barcelona y tutora de esta tesis

CERTIFICAN:

Que la presente tesis, titulada ***“EVOLUCION POST-TRANSPLANTE HEPATICODE LOS PACIENTES CON CIRROSIS POR VHC Y COINFECTADOS POR VIH. COMPARACION CON PACIENTES MONOINFECTADOS POR VHC”*** ha sido realizada por la Dra. Carmen Vinaixa Aunés, dirigida por la Dra. Victoria Aguilera Sancho-Tello y supervisado por la Dra. Marina Berenguer, y reúne en nuestro criterio méritos suficientes para que su autora pueda obtener con ella el grado de Doctor por la Universidad de Valencia.

Y para que conste, firmamos el siguiente certificado en Valencia, a 31 de octubre de dos mil diecinueve.

Fdo. Victoria Aguilera Sancho-Tello

Fdo. Marina Berenguer Haym

AGRADECIMIENTOS

A mi directora y amiga, Victoria Aguilera, a quién admiro profundamente, por su dedicación y apoyo incondicional en este proyecto, y también en el día a día, tanto dentro como fuera del hospital.

A mi tutora y amiga, Marina Berenguer, inspiración y ejemplo a seguir por su capacidad de trabajo y entrega, así como por su calidad humana. Gracias por la ayuda y orientación recibida en éste y tantos proyectos a lo largo de los años.

Al Jefe de sección de Hepatología, Martín Prieto, y a todos y cada uno de mis compañeros de servicio. Es un orgullo y un placer poder formar parte de un equipo médico y humano como éste.

Al equipo de Cirugía Hepatobiliopancreática, por su compañerismo y espíritu de equipo en el trabajo diario y en los proyectos comunes. Mención especial a Oscar Castell, que en su función de data manager, me ha ayudado en numerosas ocasiones.

A Marino Blanes, de la Unidad de Enfermedades Infecciosas, por su dedicación en la atención a todos los pacientes objeto de este estudio desde el primer momento, y por estar siempre dispuesto a prestar su colaboración y su especial interés en la atención a pacientes trasplantados.

Al personal administrativo, enfermeras y auxiliares del Servicio de Medicina Digestiva, por todos los años de trabajo compartidos, por todas las enseñanzas y ayuda que han ofrecido, y por los buenos ratos que hemos pasado juntos.

A Raquel Martínez, Noelia Alonso, Julia Herreras y todas las personas que en algún momento a lo largo de estos años han dedicado parte de su tiempo en recoger datos para este proyecto

A Toni Cañada, de la Unidad de Bioestadística del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, estadístico, por su ayuda en el análisis de los datos, en particular, con el análisis bayesiano.

Y por último, a mi familia, a mis padres y a mi hermana Lucía, por haberme apoyado y ayudado siempre.

Índice

LISTADO DE FIGURAS.....	10
LISTADO DE TABLAS.....	12
LISTADO DE ABREVIATURAS.....	14
 I. INTRODUCCION Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	17
1.- Antecedentes.....	19
2.- Infección por VIH: Generalidades.....	20
2.1.- Epidemiología.....	20
2.2.- Características virológicas.....	21
2.3.- Modos de transmisión.....	23
2.4.- Patogenia.....	23
2.5.- Historia natural de la infección por VIH.....	24
2.6.- Tratamiento antirretroviral.....	26
3.- Infección por VHC: Generalidades.....	28
3.1.- Epidemiología.....	28
3.2.- Características virológicas.....	29
3.3.- Modos de transmisión.....	31
3.4.- Patogenia.....	32
3.5.- Historia natural de la infección por VHC.....	33
3.6.- Tratamiento antiviral.....	34
4.- Causas de morbilidad en pacientes infectados por VIH.....	35
4.1.- Patología hepática en VIH.....	36
4.1.1. Coinfección VHC.....	37
4.1.2. Coinfección VHB.....	40
4.1.3. Enfermedad hepática por consumo de alcohol.....	43
4.1.4. Esteatosis hepática no alcohólica.....	43
4.1.5. Hepatotoxicidad de fármacos antirretrovirales.....	45
4.1.6. Carcinoma hepatocelular.....	47
4.2.- Patología cardiovascular en VIH.....	48
4.2.1. Hipertensión arterial.....	50
4.2.2. Diabetes mellitus.....	50
4.2.3. Dislipemia.....	51
4.2.4. Tabaquismo.....	52
4.2.5. Insuficiencia renal.....	52
4.2.6. Enfermedad cardiovascular.....	52
4.3.- Patología infecciosa en VIH.....	53
4.4.- Patología tumoral en VIH.....	54
5.- Trasplante hepático: generalidades.....	54
5.1.- Indicaciones y contraindicaciones de trasplante hepático.....	55

5.2.- Resultados generales en pacientes no infectados por VIH.....	56
5.2.1.- Hepatitis C.....	57
5.2.1.1.- Tratamiento antiviral pre-trasplante hepático.....	57
5.2.1.2.- Hepatitis C recurrente.....	58
5.2.2.- Hepatitis B.....	59
5.2.3.- Alcohol.....	61
5.2.4.- Hepatocarcinoma.....	61
6.- El paciente con infección VIH antes del trasplante.....	61
6.1.- Indicaciones y contraindicaciones de trasplante hepático en pacientes infectados por el VIH.....	62
6.2.- Enfermedad hepática avanzada y descompensada en el VIH. La lista de espera de trasplante hepático.....	63
6.3.- Fragilidad y sarcopenia en pacientes VIH.....	64
7.- Resultados post-trasplante hepático en pacientes VIH.....	65
7.1.- Resultados iniciales del trasplante hepático en pacientes VIH.....	66
7.2.- Resultados del trasplante hepático en la era TARGA.....	67
7.2.1.- Coinfección VIH/VHC.....	69
7.2.1.1.- Recurrencia VHC y supervivencia post-trasplante...69	
7.2.1.2.- Tratamiento antiviral post-trasplante.....	71
7.2.2.- Coinfección VIH/VHB.....	73
7.2.3.- Hepatocarcinoma.....	73
7.3.- TARGA post-trasplante hepático.....	74
7.4.- Rechazo.....	75
7.5.- Infecciones.....	76
7.6.- Complicaciones quirúrgicas.....	77
7.7.- Retrasplante hepático en pacientes VIH.....	77
8.- Conclusiones.....	78
HIPÓTESIS.....	79
OBJETIVOS.....	80
 II. METODOLOGIA.....	 83
 III. RESULTADOS.....	 93
A) Descripción población VIH.....	95
a. Características generales y demográficas.....	95
b. Características de la infección VIH pre-trasplante.....	96
c. Características de la hepatopatía e indicación de trasplante hepático.....	98
i. Indicaciones de trasplante hepático.....	98
ii. Historia de la hepatopatía y descompensaciones.....	99
iii. Lista de espera de trasplante.....	100
d. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular pre-TH.....	100
e. Características de la hepatitis C en pacientes coinfectados.....	101

f. Datos del donante y de la intervención quirúrgica.....	102
g. Resultados post-TH.....	103
i. Supervivencia y causas de muerte.....	103
ii. Datos de la infección VIH post-trasplante.....	106
iii. Inmunosupresión.....	107
iv. Rechazo.....	108
v. Infecciones.....	109
vi. Eventos cardiovasculares y factores de riesgo.....	109
vii. Neoplasias de novo.....	109
viii. Hepatitis C recurrente.....	110
ix. Complicaciones quirúrgicas.....	111
h. Resultados por períodos 2004-2010 vs 2011-2015 (24 vs 22).....	111
B) Resultados post-trasplante hepático de pacientes con infección VIH frente a pacientes sin infección VIH	114
a. Características basales pre-TH.....	114
b. Supervivencia.....	117
c. Hepatocarcinoma.....	118
d. Enfermedad cardiovascular.....	119
C) Comparación pacientes coinfectados VIH/VHC frente a monoinfectados VHC.....	122
a. Características basales.....	122
b. Recurrencia VHC.....	125
c. Tratamiento antiviral post-trasplante.....	129
d. Supervivencia global.....	131
e. Otros aspectos.....	133
f. Análisis por períodos (2004-2010 vs 2011-2015)	133
IV. DISCUSIÓN.....	137
(A) Evolución post-trasplante hepático de los pacientes con infección VIH.....	139
(B) Comparación de la evolución post-trasplante hepático de los pacientes con infección VIH frente a aquellos sin infección VIH.....	146
(B.1) Características basales.....	146
(B.2) Supervivencia global	147
(B.3) Hepatocarcinoma	147
(B.4) Enfermedad cardiovascular	149
(C) Comparación de la evolución post-trasplante hepático de los pacientes con coinfección por VIH/VHC frente a aquellos con monoinfección por VHC.....	151
V. CONCLUSIONES GLOBALES.....	157
VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	159

LISTADO DE FIGURAS

INTRODUCCIÓN

- Figura 1.- Prevalencia mundial estimada de infección crónica y coinfecciones por VIH, VHB y VHC.....	20
- Figura 2.- Distribución mundial de la prevalencia de la infección por VIH.....	21
- Figura 3.- Estructura del VIH.....	22
- Figura 4.- Genoma del VIH.....	22
- Figura 5.- Incidencia mundial de infección por VHC por región de la OMS.....	28
- Figura 6.- Estructura del VHC.....	29
- Figura 7.- Genoma y proteínas del VHC	30
- Figura 8.- Distribución mundial de genotipos de VHC.....	31
- Figura 9.- Historia natural de la Hepatitis C.....	33
- Figura 10.- Causas de muerte más frecuentes en pacientes infectados por VIH....	36
- Figura 11.- Historia natural de la Hepatitis C post-trasplante.....	60

RESULTADOS

- Figura 1.- Distribución de la edad previa al trasplante hepático en pacientes con infección VIH.....	96
- Figura 2.- Distribución del índice de masa corporal antes del trasplante en pacientes VIH.....	96
- Figura 3.- Distribución del recuento de células CD4+ en el momento de la inclusión en lista de espera y en el momento del trasplante.....	97
- Figura 4.- Distribución de las distintas indicaciones de trasplante hepático en los pacientes con infección VIH.....	99
- Figura 5.- Distribución de genotipos VHC en pacientes con coinfección VIH/VHC.....	101
- Figura 6.- Resultados de los pacientes VIH en función de su etiología.....	103
- Figura 7.- Supervivencia de pacientes VIH trasplantados hepáticos estimada por el método de Kaplan-Meier.....	105
- Figura 8.- Curvas de supervivencia de pacientes VIH/VHC (ARN+) frente al resto de pacientes VIH.....	106
- Figura 9.- Recuento de células CD4 a lo largo del tiempo post-TH.....	107

- Figura 10.- Supervivencia en función de presencia de HCF en pacientes VIH.....	111
- Figura 11.- Indicaciones de trasplante hepático en pacientes VIH según períodos de tiempo.....	113
- Figura 12.- Curvas de supervivencia de los pacientes VIH en función del período en el que fueron trasplantados.....	114
- Figura 13.- Distribución de las indicaciones de TH por grupos.....	116
- Figura 14.- Curvas de supervivencia de pacientes VIH frente a pacientes no VIH..	117
- Figura 15.- Probabilidad libre de evento cardiovascular por grupos.....	121
- Figura 16.- Distribución de la edad al trasplante por grupos.....	122
- Figura 17.- Distribución del IMC por grupos.....	123
- Figura 18.- Distribución de los genotipos VHC por grupos.....	124
- Figura 19.- Supervivencia de pacientes con HCF en cada grupo.....	126
- Figura 20.- Frecuencia de fibrosadores rápidos, hepatitis colestásica fibrosante, hepatitis C recurrente grave y cirrosis del injerto en el último control.....	126
- Figura 21.- Efectos de distintos factores en el desarrollo de hepatitis C recurrente grave.....	129
- Figura 22.- Supervivencia global de los pacientes VIH/VHC+ vs VHC+.....	131
- Figura 23.- Supervivencia por grupos en el período 1 (2004-2010).....	134
- Figura 24.- Supervivencia por grupos en el período 2 (2011-2015).....	134

LISTADO DE TABLAS

INTRODUCCIÓN

- Tabla 1.- Clasificación estadios de la infección VIH de la CDC.....	25
- Tabla 2.- Listado de enfermedades defintorias de SIDA	25
- Tabla 3.- Tipos de fármacos antirretrovirales.....	27
- Tabla 4.- Tipos de agentes antivirales directos.....	35
- Tabla 5.- Indicaciones y contraindicaciones al trasplante hepático.....	56
- Tabla 6.- Factores de riesgo asociados a recurrencia de hepatitis C post-trasplante en estudios realizados en la era de tratamientos basados en interferón.....	60
- Tabla 7.- Criterios para trasplante en pacientes VIH en España.....	62
- Tabla 8.- Supervivencia post-TH de pacientes VIH en diferentes series publicadas, por orden cronológico.....	68
- Tabla 9.- Factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes con coinfección VIH/VHC sometidos a trasplante hepático.....	70
- Tabla 10.- Tasas de RVS de distintos tipos de tratamiento antiviral en pacientes coinfectados VIH/VHC con hepatitis C recurrente.....	73

RESULTADOS

- Tabla 1.- Características basales de pacientes VIH sometidos a trasplante hepático en Hospital La Fe.....	95
- Tabla 2.- Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular antes del trasplante en pacientes VIH.....	101
- Tabla 3.- Datos del donante.....	103
- Tabla 4.- Características de los pacientes VIH fallecidos durante el seguimiento.....	104
- Tabla 5.- Régimen inmunosupresor en el último seguimiento.....	108
- Tabla 6.- Características de los pacientes con infección VIH trasplantados en dos períodos de tiempo.....	112
- Tabla 7.- Características pre-TH en los dos grupos.....	115
- Tabla 8.- Características de los donantes en cada grupo.....	116
- Tabla 9.- Características post-TH principales en cada grupo.....	120
- Tabla 10.- Tipos de evento cardiovascular por grupos.....	121

- Tabla 11.- Características basales de las pacientes con viremia VHC positiva, por grupos.....	124
- Tabla 12.- Análisis bayesiano de factores asociados a la hepatitis C recurrente grave.....	128
- Tabla 13.- Resumen de las principales características del tratamiento antiviral de la hepatitis C recurrente por grupos.....	130
- Tabla 14.- Causas de muerte de en los distintos grupos de pacientes.....	132
- Tabla 15.- Factores asociados a la supervivencia (Modelo de Cox tras selección por Elastic Net).....	132

LISTADO DE ABREVIATURAS

AAD: Agentes Antivirales Directos

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AFP: Alfafetoproteína

ALT: Alanina aminotransferasa

ARN: Ácido ribonucleico

AST: Aspartato aminotransferasa

BCLC: Barcelona Liver Cancer Clinic

cART: Terapia Antirretroviral combinada

CHC: Carcinoma hepatocelular

CMV: Citomegalovirus

DL: Dislipemia

DM: Diabetes Mellitus

DRESS: Drug reaction with eosynophilia and systemic symptoms

DRI: Donor risk index

EHNA: Esteatosis hepática no alcohólica

HCF: Hepatitis colestásica fibrosante

HDL: Lipoproteínas de alta densidad

HSH: Hombres que tienen sexo con hombres

HTA: Hipertensión Arterial

IMC: Índice de masa corporal

INI: Inhibidores de la integrasa

IP: Inhibidores de la proteasa

ITIAN: Inhibidores de transcriptasa análogos de nucleósidos

ITIANt: Inhibidores de transcriptasa análogos de nucleótidos

ITINN: Inhibidores de transcriptasa no nucleósidos

LDL: Lipoproteínas de baja densidad

LE: Lista de Espera

LNH: Linfoma no Hodgkin

MELD: Model for End-Stage Liver Disease

OMS: Organización Mundial de la Salud

RBV: Ribavirina

RVS: Respuesta Viral Sostenida

SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad

TH: Trasplante Hepático

UDVP: Usuarios de drogas por vía parenteral

VHB: Virus de la Hepatitis B

VHC: Virus de la Hepatitis C

VHD: Virus de la Hepatitis D

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad

INTRODUCCIÓN

1.- ANTECEDENTES:

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha constituido un importante problema de salud desde la identificación del virus hace algo más de 35 años. El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) representa el estadio final de la infección por el VIH, y ha sido responsable de 32 millones de muertes en el mundo desde el inicio de la epidemia. En la actualidad, hay más de 37 millones de personas en el mundo afectadas por la infección, que ocasiona unas 770.000 muertes anuales¹.

El manejo de la infección por el VIH ha experimentado grandes cambios y avances en su diagnóstico y tratamiento en las últimas décadas, logrando una mayor supervivencia de los pacientes, con tasas decrecientes de infecciones oportunistas y de fallecimiento por SIDA, en particular en países occidentales con acceso a terapias antirretrovirales eficaces². Por el contrario, se ha observado un aumento en las enfermedades hepáticas y cardiovasculares en pacientes infectados por el VIH.

Las hepatitis virales crónicas, causadas por los virus de las hepatitis B y C (VHB y VHC), son responsables en la actualidad de la muerte de 1,34 millones de personas en el mundo, cifra superior a la mortalidad ocasionada por el VIH, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS). El VIH y los virus de las hepatitis B y C comparten vías de transmisión, por lo que las coinfecciones son relativamente frecuentes (ver figura 1). Si bien la infección por el VHB es más frecuente en el mundo, afectando a más de 250 millones de personas, en el mundo occidental es más frecuente la infección crónica por el VHC. Es por ello que la coinfección VIH/VHC tiene especial relevancia en nuestro medio, por su mayor frecuencia en nuestro medio, y por ser la causa principal de hepatopatía en el paciente con infección VIH. En presencia de infección por el VIH, la infección por el VHC condiciona una hepatitis más agresiva y acelerada, con evolución a cirrosis y a enfermedad descompensada en un plazo más corto de tiempo que en pacientes monoinfectados por VHC^{3,4}. Asimismo, se ha descrito una incidencia creciente de hepatocarcinoma en pacientes coinfectados VIH/VHC en nuestro medio⁵.

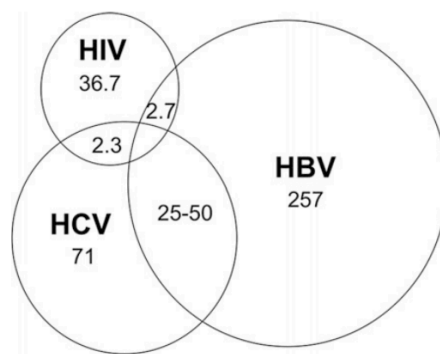


Figura 1: Prevalencia mundial estimada de infección crónica y coinfecciones por VIH, VHB y VHC (por millones de personas). Fuente: OMS, datos de 2017⁶

El tratamiento de elección de la enfermedad hepática terminal es el trasplante hepático. Clásicamente, la infección por el VIH se había considerado una contraindicación absoluta al mismo por diversos motivos, tanto médicos como éticos y psicosociales. Los primeros trasplantes en pacientes con infección por el VIH, fueron realizados en muchas ocasiones de forma “accidental”, ya que no se conocía el estado serológico del receptor previo al mismo, y tuvieron resultados catastróficos. Sin embargo, con el tiempo los resultados del trasplante hepático han mejorado en pacientes con infección por VIH, aproximándose a los del paciente no infectado por VIH. Uno de los principales escollos ha sido la mayor agresividad de la hepatitis C recurrente en pacientes coinfectados VIH/VHC, dando lugar a supervivencias disminuidas en este subgrupo de infectados por el VIH. La llegada de tratamientos antivirales eficaces contra la hepatitis C en los últimos años está cambiando el escenario para estos pacientes, equiparando su supervivencia a la de los pacientes no infectados por el VIH.

2.- INFECCIÓN VIH: GENERALIDADES

2.1.- Epidemiología:

La infección por el VIH afecta actualmente a casi 38 millones de personas en el mundo, con una mortalidad de hasta 1,1 millones de personas/año¹ (www.unaids.org, datos de 2018). En nuestro país, hay en torno a 160.000 personas infectadas por VIH, con una tasa de nuevos diagnósticos al año de

7,26/100.000 habitantes. La distribución a nivel mundial de la infección por VIH tiene su máxima prevalencia en África oriental y meridional, donde hay 20,6 millones de personas infectadas, seguida de Asia (5,9 millones de personas infectadas) y África occidental y central (5 millones de infectados). En Europa la prevalencia se sitúa en torno a 2 millones de personas infectadas por VIH. Ver figura 2.

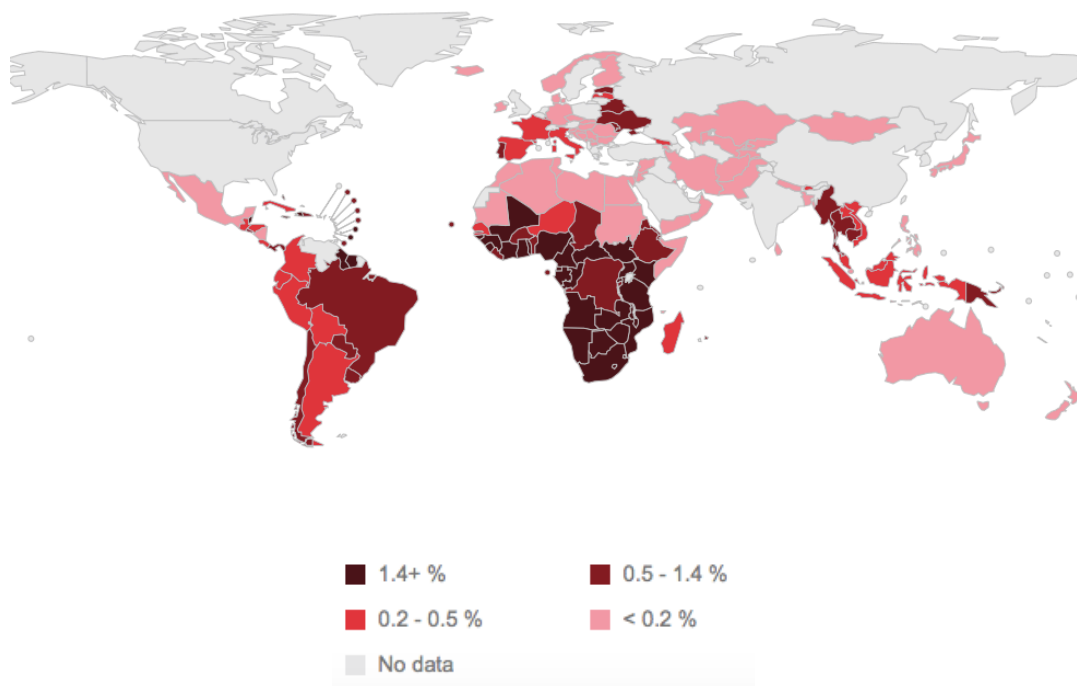


Figura 2: Distribución mundial de la prevalencia de la infección por VIH.
Fuente: www.unaids.org¹

2.2.- Características virológicas:

El VIH es un lentivirus humano (familia *Retroviridae*) compuesto por: (1) una envoltura formada por una glicoproteína de superficie (gp120) y una proteína transmembrana (gp41); (2) una cápside que contiene las proteínas de la matriz (p17), cápside (p24) y nucleocápside (p6/p7); y (3) sus 3 enzimas esenciales (transcriptasa inversa, proteasa e integrasa), y otras proteínas no esenciales. Su genoma se compone de dos moléculas de RNA. Su organización genómica es siempre la misma, compuesta por 3 genes básicos (*gag*, *pol*, *env*) y por otros seis

genes accesorios (*tat*, *rev*, *vif*, *vpr* y/o *vpx*, *nef*, *vpu*). El gen *gag* codifica las proteínas estructurales p24 de la cápside y p17 de la matriz, además de la p7 que forma la nucleocápside. El gen *pol* codifica las 3 enzimas del virus, y el gen *env* para las glicoproteínas estructurales de la envuelta.

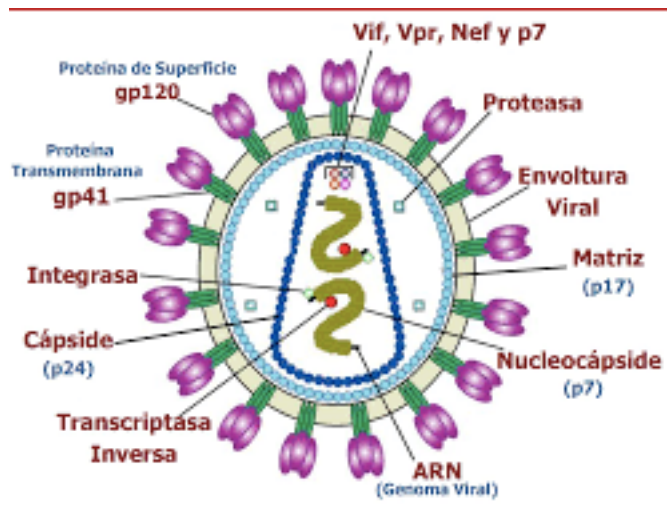


Figura 3: Estructura del VIH

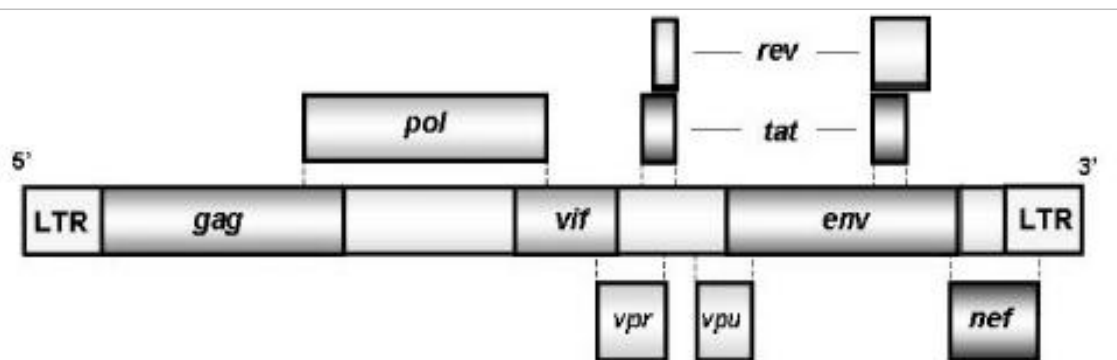


Figura 4: Genoma del VIH

Existen 2 tipos de VIH (VIH-1 y VIH-2), siendo el VIH-1 el más extendido en el mundo. El VIH-2, presente fundamentalmente en personas que provienen de África, se considera menos patógeno y transmisible que el VIH-1. Las secuencias nucleotídicas del VIH-1 sólo tienen un 50% de homología con las del VIH-2. Dentro del VIH-1, existen tres grandes grupos de cepas en función de su homología genética: grupo M (*main* o principal), O (*outlier* o atípico) y N (no M, no O). Los virus del grupo M son responsables del 97% de todas las infecciones en el mundo,

y han sido subdivididos en varios subtipos, nueve hasta el momento, denominados por letras consonantes (A-D, F-H, J, K), con algunos subtipos (A1, A2, F1, F2).

2.3.- Modos de transmisión:

El VIH se transmite por vía parenteral y sexual, tanto homosexual como heterosexual. Los factores asociados con mayor riesgo de contagio son: el coito anal, la relación durante la menstruación, la presencia de otras enfermedades de transmisión sexual, la carga viral elevada, el recuento de linfocitos T CD4+ bajo, el estadio avanzado de la infección VIH, la frecuencia de relaciones sexuales y el número de parejas distintas^{7,8}. También se puede transmitir por vía vertical a recién nacidos de madres infectadas por VIH (12-40% de los casos)⁹.

Así, los grupos poblacionales de riesgo para la infección VIH son: usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP), personas hemofílicas o que hayan recibido transfusiones de productos sanguíneos, hombres homosexuales, trabajadores del sexo y personal sanitario, entre otros.

2.4.- Patogenia:

El VIH infecta principalmente a los linfocitos T CD4+, pero también a macrófagos, monocitos, neutrófilos, otros linfocitos, neuronas y células dendríticas. Además de deplecionar el número de células CD4+, el VIH ocasiona una disfunción global del sistema inmune mediante varias vías: (a) condiciona una disregulación compleja de la red de citoquinas; (b) reduce la capacidad funcional de las células CD8+ citotóxicas y también reduce su número en estadios más avanzados de la enfermedad; y (c) provoca una activación aberrante de las células del sistema inmune, que muestran alteraciones fenotípicas y funcionales.

La entrada a la célula huésped está mediada por la unión de las glucoproteínas virales a receptores y correceptores en la superficie de la misma; tras la cual el material genético del VIH y sus enzimas son liberados en el citoplasma celular. Posteriormente, la enzima viral transcriptasa inversa convierte

la cadena de ARN viral monocatenario en una cadena doble de ADN viral. Este ADN viral es insertado en el genoma del huésped gracias a la acción de la integrasa viral. Así, el genoma del VIH queda integrado en el genoma de su célula huésped, lo que explica la gran dificultad para eliminarlo con tratamiento antirretroviral. Posteriormente, el virus utiliza la polimerasa del huésped para replicarse y crear copias de ARN mensajero viral, que luego es traducido a proteínas largas del VIH que serán escindidas por la proteasa viral. Estas proteínas cortas se unen para ensamblar nuevos virus que serán liberados de la célula, y tras su maduración, estarán listos para infectar nuevas células.

2.5.- Historia natural de la infección por VIH:

La historia natural de la infección VIH viene definida por el desarrollo de inmunodeficiencia ocasionada por la afectación de los linfocitos T CD4+, con el consiguiente desarrollo de infecciones oportunistas y tumores, que conducen finalmente a fallecimiento por SIDA. El síndrome de inmunodeficiencia adquirida o SIDA representa la expresión clínica final de la infección por VIH (tabla 1).

Tras la exposición al VIH, se produce una fase de viremia aguda que, posteriormente, se resuelve coincidiendo con la aparición de linfocitos T CD8+ citotóxicos específicos contra el virus^{10,11}. Esta primo-infección suele durar entre 4 y 12 semanas y puede cursar de forma asintomática o con el desarrollo de un síndrome gripal inespecífico y la característica linfadenopatía generalizada persistente. Tras este período de infección aguda, sobreviene un período de latencia clínica variable que suele durar años, en los que existe un control parcial de la replicación, pese a lo cual se produce una destrucción progresiva los linfocitos T CD4+ de los tejidos linfoides con la consecuente aparición de linfopenia. Por último, aparece el síndrome clínico final o SIDA, marcado generalmente por un recuento de células CD4+ < 200 / μ L y un aumento importante de la viremia. Existe una serie de situaciones clínicas, infecciones oportunistas y neoplasias que son definitorias por sí mismas de SIDA (tabla 2).

ETAPA	Recuento de células CD4+	Porcentaje de células CD4+	Situación clínica
1 (Infección VIH)	>500 / μ L	> 29%	Ausencia de enfermedad definitoria de SIDA
2 (Infección VIH)	200 a 499 / μ L	14 a 28%	
3 (SIDA)	<200 / μ L	< 14%	Presencia de enfermedad definitoria de SIDA

Tabla 1: Clasificación estadios infección VIH de la Center for Diseases Control, CDC (2008)

Infecciones oportunistas	Neumonías adquiridas en la comunidad bacterianas recurrentes (>2 durante 12 meses)
	Bacteriemia recurrente por Salmonella
	Tuberculosis pulmonar o extrapulmonar
	Micobacteriosis diseminadas (micobacterias atípicas)
	Candidiasis en esófago, bronquios, tráquea o pulmones
	Neumonía por Pneumocystis jirovecii
	Histoplasmosis extrapulmonar
	Coccidioidomicosis extrapulmonar
	Criptococosis extrapulmonar
	Isosporosis
	Criptosporidiosis
	Infecciones por virus del herpes simple: ulceraciones crónicas, bronquitis, neumonía o esofagitis
	Infecciones por citomegalovirus localizadas fuera del hígado, bazo, ganglios linfáticos
	Toxoplasmosis de órganos internos
	Leucoencefalopatía multifocal progresiva
Neoplasias	Sarcoma de Kaposi
	Linfomas (de Burkitt, cerebrales primarios, inmunoblásticos)
	Carcinoma de cérvix uterino invasivo
Conjunto de síntomas	Encefalopatía asociada al VIH
	Síndrome de caquexia progresiva por VIH (wasting syndrome)

Tabla 2: Listado de enfermedades definitorias de SIDA

2.6.- Tratamiento antirretroviral:

La llegada en 1996 de terapias antiretrovirales eficaces, también conocidas como “tratamiento antirretroviral de gran actividad” (TARGA) o terapia antirretroviral combinada (cART, por sus siglas en inglés), cambió de forma significativa la historia natural y el pronóstico de la infección por el VIH, reduciendo de forma importante la incidencia de infecciones oportunistas y las muertes por SIDA, debido al mejor control inmunológico. El material genético del VIH se integra en el genoma de los linfocitos CD4+ latentes, lo cual dificulta enormemente su erradicación mediante tratamiento antiviral, por lo que hasta la fecha sólo se ha conseguido suprimir su replicación.

Existen varias familias de fármacos antirretrovirales (ver tabla 3): (A) los inhibidores de la transcriptasa inversa, entre los que existen los análogos de nucleósidos, de nucleótidos y los no análogos; (B) los inhibidores de proteasa; (C) los inhibidores de la entrada; (D) los inhibidores de la integrasa; y (E) los inhibidores de la adhesión. Además, se han desarrollado también anticuerpos monoclonales anti-CCR5.

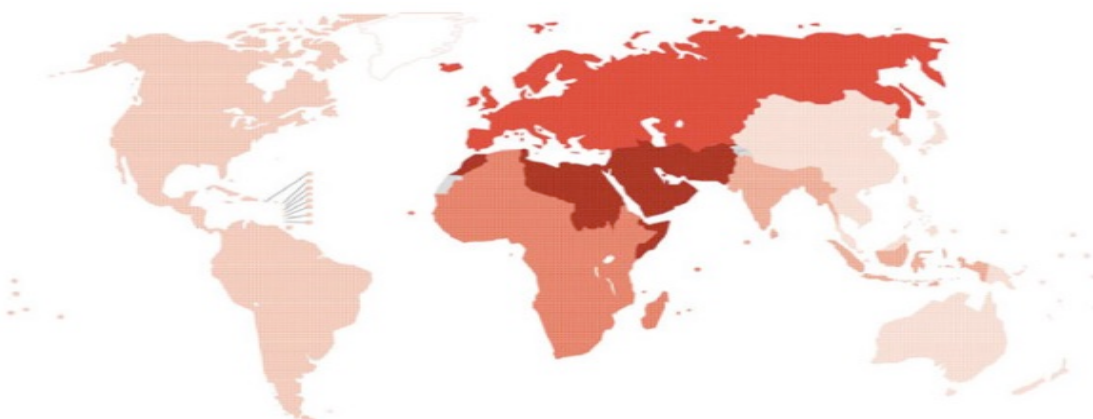
La combinación de varios de estos fármacos constituye actualmente el tratamiento de elección. Actualmente, se recomienda iniciar tratamiento antirretroviral en todos los pacientes con infección por VIH, con o sin sintomatología, y con independencia del número de linfocitos CD4+¹², si bien previamente, la indicación de tratamiento venía determinada por el número de linfocitos CD4+. Las pautas recomendadas para el tratamiento inicial de la infección por el VIH-1 en el momento actual consisten en una combinación de dos o tres fármacos. Las pautas triples incluyen dos ITIAN asociados a un INI, a un ITINN, o a un IP potenciado. La única pauta doble recomendable en el momento actual consiste en la combinación de lamivudina y dolutegravir¹².

Tabla 3: Tipos de fármacos antirretrovirales		
Inhibidores de transcriptasa inversa	Inhibidores de transcriptasa análogos nucleósidos (ITIAN)	<ul style="list-style-type: none"> • Zidovudina • Didanosina • Zalcitabina • Estavudina • Lamivudina • Abacavir • Emtricitabina
	Inhibidores de transcriptasa análogos de nucleótido (ITIANt)	<ul style="list-style-type: none"> • Adefovir • Tenofovir disoproxil fumarato • Tenofovir alafenamida
	Inhibidores de transcriptasa no nucleósidos (ITINN)	<ul style="list-style-type: none"> • Nevirapina • Efavirenz • Etravirina
Inhibidores de proteasa (IP)		<ul style="list-style-type: none"> • Saquinavir • Ritonavir • Indinavir • Nelfinavir • Amprenavir • Lopinavir • Atazanavir • Fosamprenavir • Tipranavir • Darunavir
Inhibidores de la entrada		<ul style="list-style-type: none"> • Enfuvirtida • Maraviroc
Inhibidores de la integrasa (INI)		<ul style="list-style-type: none"> • Raltegravir • Elvitegravir • Dolutegravir
Inhibidores de la adhesión		<ul style="list-style-type: none"> • Fostemsavir
Anticuerpos monoclonales anti-CCR5		

3.- VIRUS DE LA HEPATITIS C: GENERALIDADES

3.1.- Epidemiología:

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) afecta actualmente a más de 71 millones de personas en el mundo, es decir, el 1% de la población mundial, según datos de la OMS de 2017⁶. La región mediterránea oriental es la de mayor prevalencia de infección crónica por VHC (2,3%), seguida de la región europea (1,5%), tal como se puede observar en la figura 5. La prevalencia mundial ha disminuido de forma notable en los últimos 5 años gracias al tratamiento antiviral con agentes antivirales directos (AAD), ya que en 2013 se estimaba que la prevalencia mundial era de 175 millones de personas (frente a los 71 millones de la actualidad).



Región OMS	Clave	Tasa de incidencia de VHC por 100.000 habitantes:	Nuevas infecciones por VHC por 1.000 habitantes
Africa	●	31.0 (22.5–54.4)	309 (222–544)
América	●	6.4 (5.9–7.0)	63 (59–69)
Mediterráneo oriental	●	62.5 (55.6–65.2)	409 (363–426)
Europa	●	61.8 (50.3–66.0)	565 (460–603)
Sudeste asiático	●	14.8 (12.5–26.9)	287 (243–524)
Pacífico oeste	●	6.0 (5.6–6.6)	111 (104–124)
Global		23.7 (21.3–28.7)	1,751 (1,572–2,120)

Figura 5: Incidencia mundial de infección por VHC por región de la OMS, 2015 ⁶

3.2.- Características virológicas:

El VHC es un virus de la familia *Flaviviridae*, y del género *hepacivirus*. Es un virus de pequeño tamaño (unos 30 nm) rodeado por una cápside icosaédrica o *core* y una envoltura lipídica que contiene dos glicoproteínas, E1 y E2 (figura 6).

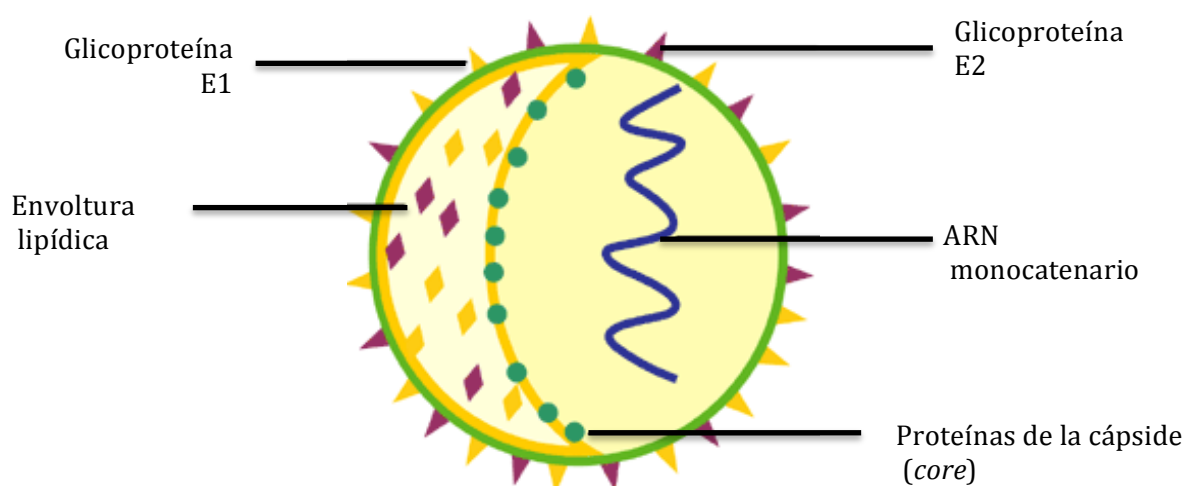


Figura 6.- Estructura del VHC

El genoma del VHC está compuesto por una única cadena de ARN de polaridad positiva de 9.600 nucleótidos (9,6 kb), que codifica un polipéptido de algo más de 3.000 aminoácidos (figura 7). Esta poliproteína es escindida por las proteasas virales y del huésped, dando lugar a las 10 proteínas virales, que se dividen entre proteínas estructurales (proteínas C, E1 y E2) y no estructurales (NS1 o p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B). A las distintas proteínas codificadas del VHC se les adjudican distintas funciones. El gen C codifica una proteína de la nucleocápside; los genes E1 y E2 codifican las proteínas de la envoltura del virión, conteniendo numerosas zonas de glicosilación. La proteína de E2 se desdobla en dos proteínas, la E2 y la P7, que son más similares a las proteínas estructurales que a las no estructurales. Se supone que la proteínas P7 tiene un papel importante en la maduración de la glucoproteína y en el acoplamiento del virus. Los genes NS2 y NS3 son componentes de la proteasa NS2-3, siendo la NS3 también componente de la proteasa-serina, NTPasa y helicasa. La proteína codificada por NS4A actúa como cofactor de la proteína-serina de NS3,

siendo la función de la p27 derivada del gen NS4B desconocida. Del gen NS5A no se conoce muy bien su función, aunque parece estar involucrado en la resistencia al interferón, así como tener una función fundamental en la replicación viral, y la proteína NS5B tiene actividad de polimerasa de RNA dependiente de RNA¹³.

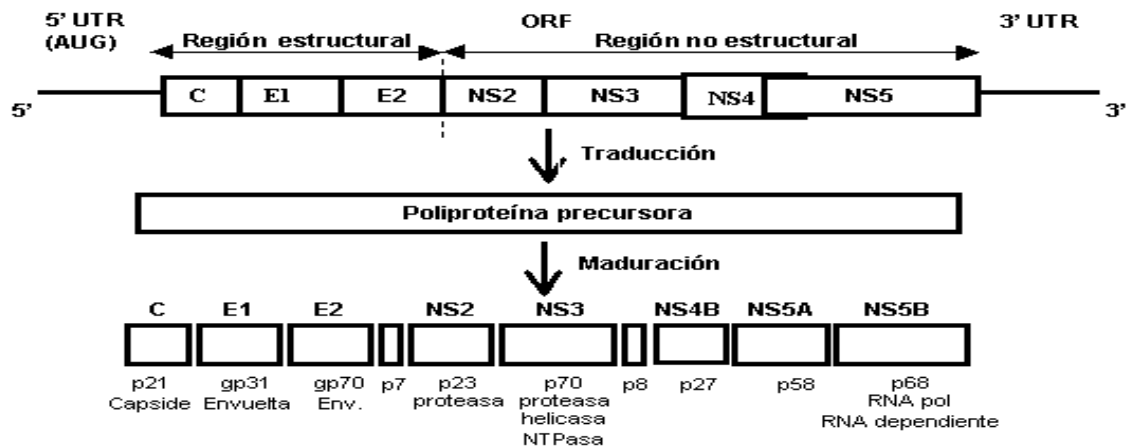


Figura 7: Genoma y proteínas del VHC

Se han descrito hasta siete genotipos del VHC, divididos a su vez en subtipos. Los genotipos tienen aproximadamente un 65% de homología entre sí, mientras que los subtipos muestran un 77-79% de homología. Aunque los diferentes genotipos se reparten por todo el mundo, hay claras diferencias en cuanto a su distribución geográfica, incluso entre los diferentes grupos de población de una misma área geográfica. Así, los genotipos 1a, 1b, 2 y 3a se encuentran en el 90% de las infecciones por el VHC en América del Norte y en Sudamérica, Europa, Rusia, China, Japón, Australia y Nueva Zelanda; el 1b produce la mayoría de las infecciones del Este y Sur de Europa, China y Japón. El genotipo 3 es muy frecuente en América y en Europa, y los otros genotipos se encuentran en Asia o África (figura 8). El genotipo más frecuente en España es el 1b.

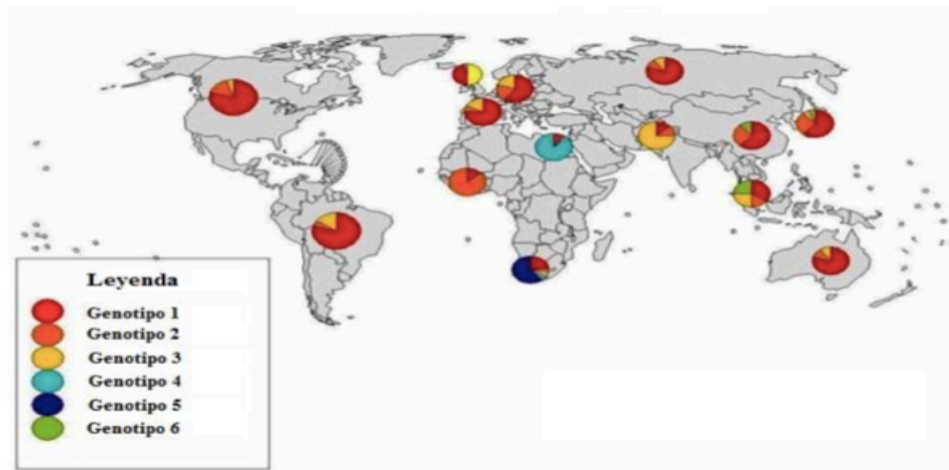


Figura 8: Distribución mundial de genotipos. *Fuente: OMS*

Una de las principales características del VHC es su enorme variabilidad genética, ya que tiene importantes implicaciones en la patogenia y la persistencia del virus, con selección de mutantes resistentes al tratamiento. Esta heterogeneidad genética es el resultado de la acumulación de mutaciones durante la replicación viral. Así, da lugar a una población de genomas con variantes del ARN conocida como cuasiespecies, dentro de un mismo individuo. El genoma viral de una cuasiespecie difiere del 1 al 2%. Sin embargo, la variabilidad genética no parece ser igual en todas las áreas del genoma. Hay unas partes del genoma que están bien conservadas, mientras que otras muestran distintos grados de variabilidad. En la región codificadora, los genes de envoltura E1 y E2, sobre todo la secuencia de este último, conocida como zona hipervariable HVR1, muestran la mayor variación genética, mientras que el gen de la proteína core es la más conservada.

3.3.- Modos de transmisión:

El principal modo de transmisión del VHC es la vía parenteral, a través de uso de drogas por vía parenteral, transfusiones sanguíneas^{14,15}, trasplantes de órganos¹⁶, hemodiálisis¹⁷, uso de material médico no esterilizado u otros pinchazos o cortes accidentales o inadvertidos, particularmente si éstos se produjeron antes de la identificación del virus a final de los años 80.

Además de la vía parenteral, el VHC puede transmitirse por otras vías, como la inhalatoria (consumo de droga inhalada)¹⁸, la vertical de madre a hijo¹⁹, o la sexual²⁰. El contagio por vía sexual es mucho menos frecuente que en el caso del VIH o el VHB, pero puede darse si existen prácticas sexuales de riesgo que impliquen exposición sanguínea como el sexo anal. Hasta en un 40% de los casos no se logra identificar el mecanismo de transmisión de la infección por VHC, aunque probablemente la mayor parte de los casos correspondan a inoculaciones parenterales inadvertidas.

Así, los principales grupos de riesgo para contraer la infección por VHC son: usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP), especialmente si usan material no esterilizado y/o compartido; portadores de tatuajes, especialmente aquellos realizados antes de 1992 o en lugares que no cumplan los estándares higiénico-sanitarios; pacientes que hayan recibido transfusiones sanguíneas o de hemoderivados realizadas con productos no controlados o realizadas previamente a 1992; personas con prácticas sexuales que impliquen riesgo de exposición sanguínea: hombres que tienen sexo con hombres (HSH) o coito anal receptor, en especial si están infectados por el VIH; y por último, personal sanitario expuesto a pinchazos accidentales²¹.

3.4.- Patogenia:

El VHC se replica preferentemente en el citoplasma de los hepatocitos, pero también es capaz de infectar a otras células como las células dendríticas del sistema nervioso y los linfocitos B. En el suero, el VHC se puede encontrar libre, unido a inmunoglobulinas o asociado a lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y lipoproteínas de baja densidad (LDL), siendo ésta última la forma infectiva más plausible. Las glicoproteínas de la envuelta viral son capaces de unirse a múltiples proteínas de membrana que podrían servir como receptores. Tras la endocitosis mediada por receptor se produce la fusión de la envuelta viral con la membrana de

los endosomas en un proceso mediado por glucoproteínas de la envuelta y dependiente del pH.

3.5.- Historia natural de la infección por VHC:

El período de incubación de la hepatitis C oscila entre las 2 y las 24 semanas. La infección aguda pasa inadvertida en la mayor parte de los casos ya que suele cursar de forma anictérica, y en muchas ocasiones, es completamente asintomática. En el 80-85% de los casos, la infección cronifica, mientras que hasta un 20% de los pacientes, elimina el virus de forma espontánea, sin necesidad de tratamiento antiviral²². Con el tiempo, la infección crónica provoca inflamación y fibrosis progresivas en el hígado, con una tasa de desarrollo de cirrosis del 20% tras un período de 10-15 años de infección²³. La historia natural de la hepatitis C es muy variable de unos individuos a otros. Varios factores pueden influir en la progresión de la enfermedad. Así, el sexo masculino, la adquisición de la infección en edades avanzadas, el consumo de alcohol, la coinfección por VHB y los estados de inmunodepresión como la coinfección VIH o el trasplante, se han asociado en general a una tasa acelerada de progresión de la fibrosis. Además, la coexistencia de otras enfermedades hepáticas, tales como la esteatosis no alcohólica o el consumo crónico de alcohol pueden favorecer la progresión de la fibrosis y el desarrollo de descompensaciones y carcinoma hepatocelular^{24,25}.

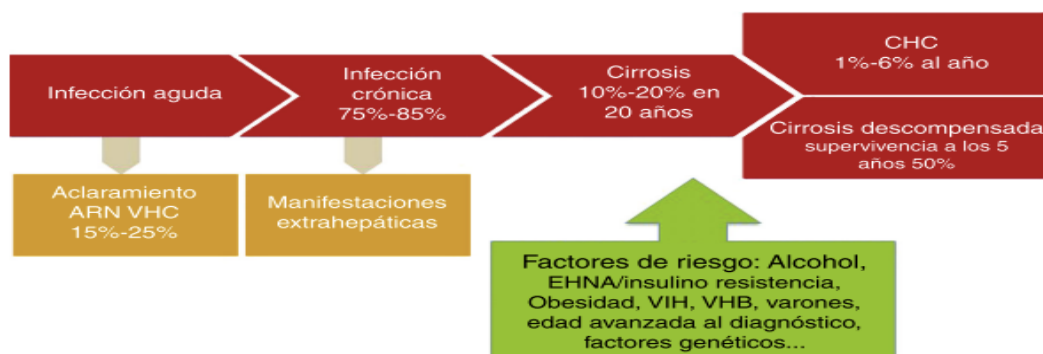


Figura 9.- Historia natural de la Hepatitis C. Fuente: *Cirrosis por Hepatitis C. Estado actual. Conde I et al. Medicina Clínica 2017* ²⁶

Hasta un 75% de los pacientes infectados por el VHC presentan algún tipo de manifestación extrahepática de la enfermedad, como astenia, insulinoresistencia o diabetes tipo 2, crioglobulinemia mixta con desarrollo de vasculitis y/o glomerulonefritis, insuficiencia renal, enfermedad cardiovascular, porfiria cutánea tarda, líquen plano o trastornos linfoproliferativos²⁷.

3.6.- Tratamiento antiviral:

El tratamiento antiviral contra la hepatitis C ha experimentado grandes progresos desde la identificación del virus hace algo más de 25 años. El objetivo del tratamiento es la eliminación del virus mediante la obtención de respuesta viral sostenida (RVS), definida como una carga viral indetectable tras 12 o 24 semanas de tratamiento antiviral. La obtención de una RVS tiene muchos beneficios ya que detiene la progresión de la enfermedad hepática, reduciendo la tasa de progresión a cirrosis, la tasa de descompensaciones hepáticas y el desarrollo de carcinoma hepatocelular ^{28,29}.

Los tipos de tratamiento antiviral se pueden dividir en dos grandes clases: (a) basados en interferón y (b) libres de interferón o basados en agentes antivirales directos (AAD). Las tasa de RVS con tratamientos basados en interferón eran subóptimas en muchos casos. En concreto, el tratamiento con interferón pegilado y ribavirina, disponible desde 2001, alcanzaba cifras de 42-46% para los genotipos 1 y 4, y de 76-80% para los genotipos 2 y 3^{30,31}. Estos tratamientos basados en interferón ya no se utilizan en la actualidad debido a la existencia de tratamientos más eficaces y seguros. Los tratamientos libres de interferón, disponibles desde 2014, se componen de combinaciones de fármacos antivirales directos dirigidos contra las principales enzimas virales (proteasa, polimerasa, NS5A), y alcanzan tasas de RVS excelentes, de casi el 100% de los casos, independientemente del genotipo de VHC y del estadio de fibrosis³².

Inhibidores de proteasa (NS3/4A)	Primera generación	Boceprevir Telaprevir
	Segunda generación	Simeprevir Paritaprevir Grazoprevir Glecaprevir Voxilaprevir
Inhibidores de NS5A		Daclatasvir Ledipasvir Ombitasvir Velpatasvir Elbasvir Pibrentasvir
Inhibidores de polimerasa (NS5B)	Nucleósidos	Sofosbuvir
	No nucleósidos	Dasabuvir

Tabla 4: Tipos de agentes antivirales directos (AAD)

4.- CAUSAS DE MORBI-MORTALIDAD EN EL PACIENTE CON INFECCIÓN VIH:

Los pacientes infectados por VIH presentan una mortalidad de 3 a 15 veces mayor con respecto a la población general³³, pero más de la mitad de estas muertes no están relacionadas con el SIDA³⁴ en el mundo occidental con acceso a terapias antirretrovirales eficaces³⁵. La prevalencia de enfermedades relacionadas con el envejecimiento, tales como las enfermedades de índole cardiovascular, así como los tumores no relacionados con el VIH, se encuentran aumentados en pacientes con infección por el VIH.

En este nuevo escenario, con tratamientos antirretrovirales eficaces y una población de infectados por VIH cada vez más envejecida, la causa de mortalidad más importante no debida directamente a SIDA son las neoplasias no relacionadas con el SIDA, seguida de las enfermedades hepáticas y las enfermedades cardiovasculares^{34,36}.

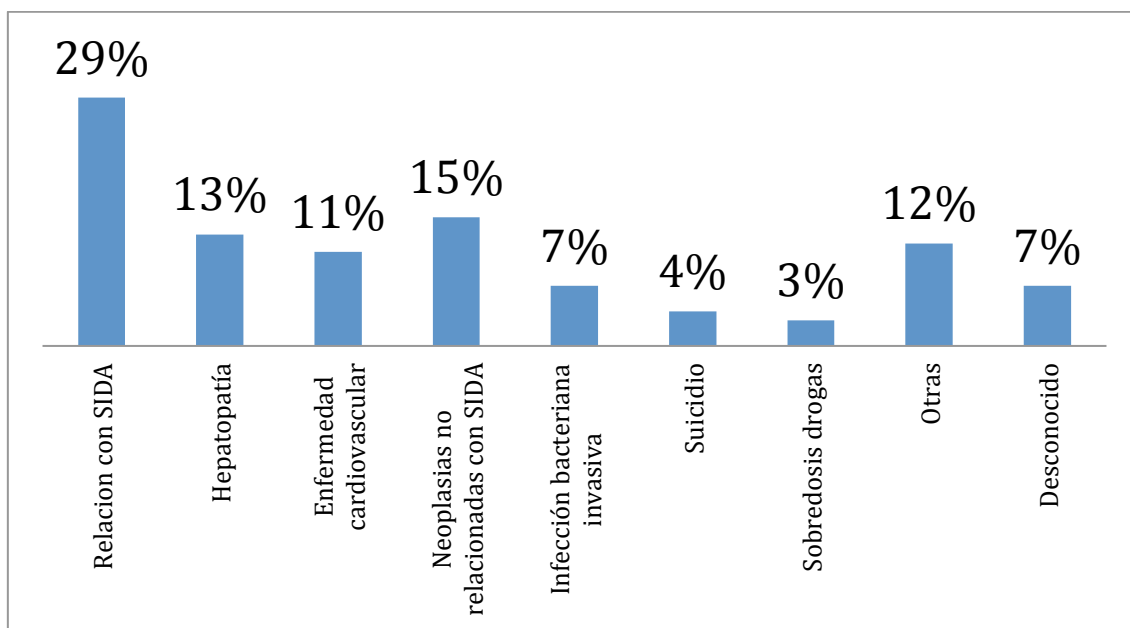


Figura 10: Causas de muerte más frecuentes en pacientes infectados por VIH. Fuente: Adaptado de Smith C et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): A multicohort collaboration. Lancet 2014³⁴

4.1- **Enfermedad hepática en pacientes infectados por VIH:**

Existen numerosas causas de hepatopatía en pacientes VIH, aunque destacan las coinfecciones virales por VHB y/o VHC, ya que comparten vías de transmisión (ver figura 1). Todos ellos se transmiten por vía parenteral y/o sexual, por lo que se recomienda excluir coinfección por un virus hepatotrope en todo paciente diagnosticado de VIH. Así pues, los grupos de riesgo para coinfección son: usuarios de drogas por vía parenteral, hombres que tienen sexo con hombres, trabajadores del sexo, pacientes con hemofilia, y todos aquellos que recibieron transfusiones sanguíneas en la década de 1970 y 1980, entre otros. Aproximadamente un tercio de los pacientes infectados por el VIH en el mundo occidental presentan coinfección por el VHC y un 10% presentan coinfección por el VHB.

En el estudio multicéntrico que analiza los efectos adversos de los fármacos antirretrovirales (D:A:D Study group), en el que se incluyeron más de 23.000 pacientes infectados por VIH, un 15% de las muertes fueron de causa hepática³⁷.

De entre las muertes de causa hepática, el 66% se debieron a coinfección por el VHC, el 17% a coinfección por VHB y el 3% se atribuyeron directamente al TARGA³⁷. En un estudio español que comparaba una cohorte de más de 4000 pacientes infectados por VIH tratados con terapia antirretroviral combinada con la población general, se describió un aumento de la incidencia de hepatopatías en pacientes VIH 11 veces mayor con respecto a la población general³⁸. Otras causas de enfermedad hepática en pacientes infectados por el VIH incluyen el consumo de alcohol, la hepatotoxicidad farmacológica y la esteatosis hepática no alcohólica, que también es muy frecuente, probablemente debido a la elevada frecuencia de insulinoresistencia y síndrome metabólico en esta población, así como el uso de ciertos fármacos antirretrovirales.

4.1.1.- Coinfección VHC: Historia natural y tratamiento antiviral

De los 71 millones de personas en el mundo infectadas por el VHC, se estima que unos 2.3 millones están coinfectados por el VIH (OMS 2018). La coinfección por VHC es la causa más frecuente de enfermedad hepática en pacientes infectados por VIH en el mundo occidental, al que se le ha atribuido hasta un 90% de las muertes de causa hepática en pacientes infectados por VIH³⁹. La prevalencia de coinfección VIH/VHC es máxima en pacientes UDVP, donde alcanza el 75-90%⁴⁰. En cuanto a la distribución por genotipos del VHC, según datos de la cohorte EuroSIDA, de los 1.496 pacientes coinfectados analizados globalmente, el 53% presentaba genotipo 1, 4% genotipo 2, 29% genotipo 3 y 15% el genotipo 4.⁴¹

La infección por VHC puede influir en la infección por VIH, y viceversa. Los resultados de los estudios clínicos que han evaluado la influencia del VHC en la progresión de la infección por VIH son discordantes. Antes de la introducción del TARGA, no se observaban diferencias en la progresión a SIDA, muerte, o en el descenso de las células CD4+ de pacientes monoinfectados VIH frente a pacientes coinfectados VIH/VHC. Sin embargo, tras la introducción del TARGA, se ha observado en algunas cohortes como la suiza⁴², que existe una mayor progresión a SIDA en pacientes coinfectados VIH/VHC, así como una recuperación enlentecida

de las células CD4+. Sin embargo, esta observación no ha sido descrita en otras cohortes de pacientes coinfectados.

Asimismo, la presencia del VIH altera la historia natural de la infección por VHC. Si un paciente VIH adquiere la infección por VHC, ésta se cronificará en un 80-90% de los casos⁴³, debido a la falta de respuesta de los linfocitos T CD4+ frente al VHC. La carga viral de VHC suele estar más elevada en pacientes con coinfección VIH/VHC que en pacientes monoinfectados por VHC, aunque este hecho no está claramente relacionado con una enfermedad hepática más severa⁴⁴. Los pacientes coinfectados VIH/VHC de forma crónica presentan tasas de progresión de fibrosis más aceleradas con respecto a pacientes monoinfectados por VHC^{3,4,45-47}, lo que resulta en una mayor incidencia de cirrosis, descompensación hepática, carcinoma hepatocelular y muerte de causa hepática.

Los factores relacionados con la progresión de la fibrosis son: viremia VIH detectable, actividad necroinflamatoria basal en la biopsia hepática, CD4+ basales bajos⁴⁸, edad de adquisición del VHC mayor de 25 años y consumo concurrente de alcohol (> 50 gramos al día)⁴⁵. Hay varios mecanismos que podrían contribuir a esta progresión acelerada de la fibrosis. En primer lugar, la debilitada respuesta inmunológica adaptativa al VHC y la respuesta reducida del interferón-gamma de las células CD8+⁴⁹. En segundo lugar, las células hepáticas estrelladas están activadas por el daño continuo hepático y producen colágeno tipo I, promoviendo la liberación de citoquinas pro inflamatorias y profibrogénicas. El ratio reducido de células CD4+:CD8+ asociado a la infección por VIH también podría contribuir, ya que las células CD8+ son más fibrinógenas que las células CD4+⁵⁰. En tercer lugar, la expresión reducida de interleukina-10 por las células CD4+ intrahepáticas exacerba el medio profibrótico. En cuarto lugar, la insulinoresistencia, asociada a la propia infección por VHC⁵¹, y a ciertos fármacos antirretrovirales⁵², que además también se asocian al desarrollo de esteatosis hepática en algunos casos, podrían promover la fibrosis. El propio VIH puede inducir apoptosis hepatocitaria vía el receptor CXCR4 y promover la expresión de TGF-1 (transforming growth factor-1), que activa a las células estrelladas hepáticas y favorece la replicación del VHC⁵³.

Las células estrelladas también pueden ser activadas directamente mediante la glucoproteína-120 (gp120)⁵⁴. Por último, marcadores de translocación bacteriana como el lipopolisacárido o el CD14, se encuentran aumentados en pacientes coinfectados VIH/VHC, y se asocian a depleción de células CD4+ y enfermedad hepática progresiva⁵⁵. En contraposición, se ha observado una reducción en la tasa de progresión a fibrosis y una menor incidencia de enfermedad hepática en pacientes con un buen control de la infección por VIH⁵⁶. Además, datos provenientes de estudios más recientes (era TARGA) muestran datos controvertidos, probablemente debido a la heterogeneidad en los métodos para evaluar la fibrosis y en el diseño metodológico, en los que las tasas de progresión a fibrosis no siempre se encuentran aceleradas⁵⁷⁻⁶². Esto podría deberse al mejor control de la infección por VIH secundario al uso de terapias más potentes y eficaces, de inicio en estadios más precoces de la enfermedad, con recuentos de CD4+ más elevados, y también al uso de fármacos antirretrovirales menos hepatotóxicos. Así pues, el uso de TARGA tiene efectos beneficiosos sobre la historia natural de la coinfección VIH/VHC. El uso de TARGA induce la recuperación de la respuesta específica de linfocitos T frente a la proteína *core* del VHC⁶³. Esto se ha traducido en estadios de fibrosis menos avanzados en pacientes bajo tratamiento TARGA efectivo ⁵⁶, y en aquellos con recuentos más elevados de linfocitos CD4+^{45,64,65} y con viremia VIH indetectable⁶⁶. Sin embargo, estudios longitudinales han mostrado datos conflictivos: un estudio llevado a cabo en Estados Unidos con biopsias hepáticas pareadas no mostró asociación entre el uso de TARGA y el estadio de fibrosis⁶⁷; otro estudio español, por el contrario, mostró que un tratamiento TARGA correcto enlentece la progresión de la fibrosis hepática⁶⁸. En este nuevo escenario, hay un reciente estudio francés de 2 cohortes prospectivas en las que se incluyeron 175 pacientes coinfectados VIH/VHC en estadio de cirrosis compensada (Child-Pugh A) en el que se muestra que los pacientes coinfectados VIH/VHC no tienen mayor riesgo de enfermedad hepática terminal ni de hepatocarcinoma en comparación con los pacientes monoinfectados ⁶⁹, si bien persiste una elevada mortalidad en la población coinfectada, debido a causas extrahepáticas.

La erradicación de la infección por VHC mediante el tratamiento antiviral detiene la progresión de la enfermedad hepática causada por el VHC. En la era del tratamiento con interferón pegilado y ribavirina solo un 33% de los pacientes coinfectados recibían tratamiento⁷⁰. Además, las tasas de RVS eran muy inferiores a las observadas en pacientes monoinfectados⁷¹⁻⁷⁵: 15-40% para genotipo 1 y 4 y 43-73% para genotipos 2 y 3; y los efectos secundarios más frecuentes y graves, lo que provocaba la interrupción del tratamiento en muchas ocasiones. La cinética de eliminación del VHC durante el tratamiento era más lenta en el caso de pacientes coinfectados.

La llegada de los AAD para el tratamiento de la hepatitis C ha cambiado radicalmente el escenario de la enfermedad, tanto para pacientes monoinfectados por VHC, como para aquellos coinfectados VIH/VHC, debido a su excelente perfil de eficacia y seguridad. Los pacientes coinfectados por VIH/VHC han dejado de ser una población “especial” o difícil de tratar, ya que presentan excelentes tasas de respuesta al tratamiento antiviral (>90%), comparables a las de los pacientes monoinfectados por VHC⁷⁶⁻⁸⁰, si bien hay que tener en cuenta potenciales interacciones farmacológicas entre los AAD y los antirretrovirales. La obtención de RVS tras un tratamiento antiviral exitoso se asocia con múltiples beneficios, tanto a nivel histológico, con reducción de la actividad necroinflamatoria y la fibrosis, como a nivel hemodinámico, con reducción del gradiente de hipertensión portal en pacientes con cirrosis, situación que, a su vez, comporta una incidencia reducida de descompensaciones hepáticas⁸¹.

4.1.2.- Coinfección VHB: Historia natural y tratamiento antiviral

Hay 257 millones de personas infectadas por el VHB en el mundo, de las cuales 2.7 millones presentan coinfección VIH/VHB, según dato de la OMS⁶ (ver figura 1). Hasta el 90% de los pacientes infectados por VIH tienen marcadores de hepatitis B pasada (AgHBs negativo con antiHBc positivo y antiHBs negativo o positivo), mientras que entre un 6% y un 10% de los pacientes VIH presentan coinfección por el VHB (AgHBs positivo durante al menos 6 meses)^{82,83}. En Asia y

África, el modo de transmisión más frecuente es vertical o durante la infancia; mientras que en Europa y Estados Unidos los modos de transmisión más frecuentes son la vía sexual y la percutánea.

De forma paralela a lo que ocurre en el caso de la coinfección por VHC, la infección por VIH modifica de forma significativa la historia natural de la hepatitis B. Los pacientes infectados por el VIH tienen una habilidad reducida para aclarar el VHB, por lo que presentan viremias más elevadas y una tasa de cronificación de la hepatitis del 23%⁸⁴. Además, se ha descrito una tasa reducida de aclaramiento y seroconversión de los AgHBs y AgHBe^{85,86}, y una elevada tasa de seroreversión (AntiHBe a AgHBe) tras depleción de células CD4+ de una seroconversión espontánea o inducida por tratamiento con interferón⁸⁷. La progresión de la fibrosis hepática también se encuentra acelerada en el caso de coinfección VIH/VHB, y las viremias elevadas en el caso de la hepatitis B se asocian con una mayor incidencia de carcinoma hepatocelular.

Los factores predictivos asociados con una enfermedad hepática más grave son: edad avanzada, necroinflamación y estadio de fibrosis avanzados en la histología, replicación continuada del VHB, persistencia del AgHBe, depleción de células CD4+^{87,88}, así como la asociación de otros cofactores, como el consumo de alcohol, y las coinfecciones por VHC y/o el virus de la hepatitis delta (VHD).

El desarrollo de la enfermedad por VIH y VHB depende de las interacciones entre ambos virus y el sistema inmune. Se ha descrito de forma anecdótica un caso de hepatitis colestásica fibrosante en un paciente VIH/VHB⁸⁹ en la era pre-TARGA. La hepatitis colestásica fibrosante es una presentación de la hepatitis grave y rápidamente progresiva, probablemente mediada por efecto citopático directo del VHB en pacientes inmunocomprometidos.

El TARGA puede influenciar de forma significativa la historia natural de la coinfección VIH/VHB mediante la restauración de las respuestas inmunológicas específicas y no específicas, y reduciendo la activación aberrante y desregulada del sistema inmune. Además, varios agentes antirretrovirales (lamivudina,

emtricitabina, adefovir, tenofovir) poseen actividad dual e inhiben la replicación del VHB, por lo que pueden servir en la prevención y tratamiento de infecciones por VHB, pero también causar reactivaciones de hepatitis B en caso de interrupciones bruscas del tratamiento. Sólo una minoría de los pacientes coinfectados VIH/VHB tratados con lamivudina, emtricitabina o tenofovir como parte de su TARGA llegan a presentar seroconversión antiHBe o antiHBs⁹⁰.

Se han comunicado resultados discordantes acerca de si el TARGA resulta o no beneficioso en la hepatitis B. Un estudio estadounidense prospectivo de una cohorte de hombres que tienen sexo con hombres mostró un aumento de los eventos hepáticos en pacientes coinfectados VIH/VHB⁸⁸, mientras que otros estudios han mostrado una disminución de las descompensaciones hepáticas en pacientes tratados con lamivudina como parte de su régimen antirretroviral⁹¹. Además, un recuento bajo de células CD4+ se ha asociado en muchos estudios con mortalidad de causa hepática elevada en pacientes coinfectados VIH/VHB^{87,88,91-93}. Todos estos hallazgos sugieren que un comienzo precoz de la terapia antirretroviral combinada para prevenir una disfunción inmune severa, y el uso de un fármaco con actividad dual frente al VHB pueden detener la progresión de la infección crónica por VHB en pacientes infectados por VIH.

Igualmente, existen datos contradictorios acerca del efecto del VHB sobre la infección por VIH. Hay trabajos que han mostrado que el VHB no afecta a la supresión de VIH ni aumenta el recuento de células CD4+⁹⁴, mientras que otros han demostrado un rebote significativo de la carga viral de VHB tras interrumpir el TARGA, junto con descenso acelerado del recuento de CD4+⁹⁵.

La infección “oculta” por VHB (AgHBs negativo con niveles séricos bajos de DNA VHB, con o sin presencia de antiHBc y/o antiHBs) también es relativamente frecuente en pacientes infectados por el VIH. Sin embargo, no se conoce su frecuencia con exactitud, y probablemente sea poco significativa clínicamente debido al uso extendido de fármacos antirretrovirales que tienen actividad dual frente al VHB.

El tratamiento de la hepatitis B en pacientes coinfectados debe ofrecerse a todos los pacientes coinfectados con evidencia de enfermedad hepática y/o riesgo de progresión rápida de la hepatopatía, basado en: elevación de transaminasas, niveles elevados de ADN-VHB, fibrosis significativa o avanzada en la biopsia o estimada por elastografía o Fibroscan®, y siempre en el caso de que exista cirrosis, independientemente de la carga viral u otros factores. El tratamiento antiviral con interferón-alpha se asoció con una peor respuesta en pacientes coinfectados, así como con más casos de reactivación de hepatitis B y de progresión a cirrosis en el caso de recuentos bajos de células CD4⁺⁸⁷. Se recomienda el uso de análogos nucleósidos o nucleótidos para el tratamiento de la hepatitis B en pacientes coinfectados.

4.1.3.- Enfermedad hepática por consumo de alcohol:

El consumo de alcohol es más frecuente en la población infectada por VIH que en la población general, y se asocia con peor cumplimentación del tratamiento antirretroviral^{96,97}, con la consecuente supresión viral inadecuada³⁹, mala adherencia a la terapia antirretroviral⁹⁶, y la consiguiente progresión de la infección por VIH. Además, el consumo de alcohol se ha asociado también con progresión de la enfermedad hepática, ya que puede actuar como cofactor. En algunas series se ha descrito una mayor frecuencia de abuso de alcohol en la población VIH⁹⁸⁻¹⁰⁰. Por tanto, se recomienda un adecuado manejo del consumo excesivo de alcohol en la población VIH, dado el impacto que puede tener en la misma, así como en el desarrollo y progresión de hepatopatía.

4.1.4.-Esteatosis hepática no alcohólica (EHNA)

La enfermedad hepática por depósito de grasa de origen no alcohólico (EHNA) está emergiendo en la actualidad como una de las causas más frecuentes de hepatopatía en la población general (presente en un 25-30% de los individuos), y en muchos contextos, como en Estados Unidos, ya es la primera causa de hepatopatía. El término de EHNA engloba desde la esteatosis “simple” a la esteatohepatitis con o sin fibrosis asociada. El diagnóstico de EHNA en pacientes

con infección por VIH es también muy frecuente, incluso más que en la población general. La prevalencia de EHNA en la población VIH no siempre ha estado bien caracterizada y diagnosticada, debido a la variedad de métodos diagnósticos existentes (ecografía, biopsia hepática, etc.).

En la era pre-TARGA, la esteatosis hepática podría haber estado presente hasta en el 85% de los pacientes, debido presumiblemente a la malnutrición y a infecciones oportunistas³⁴. En cambio, en la era TARGA inicial, la esteatosis estaba presente en un 60% de los pacientes, causada por ciertos fármacos antirretrovirales de primera generación (didanosina, estavudina) que daban lugar a toxicidad mitocondrial y esteatosis microvesicular¹⁰¹⁻¹⁰³. En la actualidad, estos agentes han caído en desuso por su perfil de toxicidad, pero la esteatosis hepática sigue siendo frecuente en la población VIH, variando entre 15-55%¹⁰⁴⁻¹¹¹, en función de las series y de los métodos diagnósticos empleados. Estas frecuencias pueden ser incluso superiores (23-72%) en pacientes con coinfección VIH/VHC¹¹²⁻¹¹⁵, y también superiores a las observadas en mono infectados por VHC¹¹³, sugiriendo un papel del VIH en la etiopatogenia de la esteatosis¹¹⁶. Los factores de riesgo asociados con la aparición de esteatosis en la población general (insulinorresistencia y diabetes, obesidad, hipertensión arterial, dislipemia, polimorfismos del gen PNPLA3¹¹⁷, modificaciones en la composición de la microbiota intestinal) probablemente también se encuentran implicados en el desarrollo de esteatosis hepática en la población VIH. Curiosamente, se ha descrito que los pacientes con esteatosis infectados por VIH tienen un índice de masa corporal inferior al de pacientes no infectados por VIH y son físicamente más activos, lo que podría sugerir que la etiopatogenia de la EHNA en pacientes con infección VIH es diferente a la de la población general¹¹⁸.

La naturaleza retrospectiva y transversal de muchos de los estudios disponibles hace difícil la caracterización de la progresión de la enfermedad por depósito de grasa en pacientes VIH. Hay estudios que han sugerido que pacientes con EHNA asociada a VIH tienen más probabilidad de presentar esteatohepatitis y estadios más avanzados de fibrosis que pacientes no infectados por VIH¹¹⁶.

4.1.5.- Hepatotoxicidad de fármacos antirretrovirales:

Se estima que hasta un 30% de los pacientes bajo tratamiento antirretroviral sufrirán algún tipo de hepatotoxicidad derivado del mismo¹¹⁹. Sin embargo, en la mayor parte de los casos, se trata de elevaciones leves o moderadas de enzimas hepáticas en pacientes asintomáticos. Se han comunicado casos de hepatitis graves y fulminantes secundarias a hepatotoxicidad, en particular a nevirapina¹²⁰. El desarrollo de hepatotoxicidad es más frecuente en pacientes con fibrosis hepática avanzada¹²¹. Sólo un 5-10% de los casos presentan hepatotoxicidad de grados 3-4. El recuento de células CD4+ y la carga viral del VIH no se han relacionado con el desarrollo de hepatotoxicidad¹²².

Hay varios mecanismos mediante los cuales los fármacos antirretrovirales pueden causar daño hepático:

1) Hipersensibilidad: Se trata de una reacción mediada inmunológicamente que puede asemejar a un síndrome de DRESS (rash cutáneo, eosinofilia, síntomas sistémicos). Estas reacciones no son dosis-dependientes, sino que dependen exclusivamente de determinantes genéticos. Aparecen usualmente unos pocos días tras el inicio del fármaco, aunque su inicio puede demorarse hasta 6-12 semanas. Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad con fármacos como nevirapina, abacavir y efavirenz, que se suelen resolver tras la interrupción del fármaco. En el caso del Abacavir, el desarrollo de reacción de hipersensibilidad se ha asociado con la presencia de HLA-B*5701, por lo que se recomienda su determinación previo a iniciar tratamiento con Abacavir.

2) Hepatotoxicidad idiosincrásica / directa: aumenta con el tiempo de exposición al fármaco y se puede potenciar por factores como la coinfección viral, el consumo de alcohol o la toma de otros fármacos hepatotóxicos. Se ha descrito para fármacos como ritonavir o nevirapina.

3) Toxicidad mitocondrial: Aparece entre semanas y meses tras la exposición al fármaco y se caracteriza por elevación de transaminasas, lactato, amilasa y LDH. La depleción de ADN mitocondrial inducido por los ITIAN provoca un trastorno en la oxidación de ácidos grasos y, consecuentemente, el desarrollo de esteatosis microvesicular. La perturbación de la cadena respiratoria mitocondrial puede resultar en acidosis láctica. Este mecanismo se asocia en particular a didanosina y estavudina. Es más frecuente en mujeres obesas, y en la raza blanca.

4) Síndrome de reconstitución inmune: Ocurre tras el inicio del TARGA y el consecuente aumento en células CD4+, especialmente en pacientes coinfectados por VHB, y también por VHC. Los cambios bruscos y complejos que tienen lugar en el sistema inmunitario tras el inicio del TARGA pueden inducir una mayor respuesta frente a antígenos virales, ocasionando brotes de citolisis, que pueden ser difíciles de distinguir de un brote de hepatitis viral. En el caso de realizarse una biopsia hepática, ésta mostraría una extensa necrosis hepática con infiltrado de linfocitos T CD8+.

Así pues, se recomienda monitorización de enzimas hepáticas tras iniciar terapia antirretroviral. Esta monitorización debería ser más estrecha en el caso de la nevirapina, aunque su uso en la actualidad es escaso.

El uso acumulado de ciertos fármacos, como estavudina, didanosina, tenofovir y fosamprenavir se ha asociado con una mayor incidencia de enfermedad hepática avanzada o terminal y de desarrollo de hepatocarcinoma¹²³ en un estudio prospectivo realizado sobre la cohorte D:A:D.

El uso de fármacos como didanosina y abacavir también se ha asociado al desarrollo de hipertensión portal no cirrótica (histológicamente en forma de hiperplasia nodular regenerativa o esclerosis hepatoportal), especialmente en asociación a consumo de alcohol > 50 gramos diarios, edad > 40 años y recuento de CD4+ < 200 ⁶⁸.

4.1.6.- Carcinoma hepatocelular:

El carcinoma hepatocelular (CHC) es 5-7 veces más frecuente en la población VIH que en la población general¹²⁴⁻¹²⁶. El aumento de la incidencia del CHC en pacientes infectados por VIH se debe a factores de riesgo bien conocidos e identificados para el desarrollo del mismo: infección crónica por VHC y/o VHB, consumo abusivo de alcohol, esteatosis hepática no alcohólica y diabetes; todos ellos más frecuentes en la población infectada por VIH que en la población general. Por otra parte, el propio VIH puede favorecer el desarrollo de CHC. Además, el envejecimiento progresivo de la población infectada por VIH también favorece el desarrollo de CHC. De este modo, está previsto un aumento sustancial de la incidencia de CHC en la población infectada por VIH, debido probablemente a razones múltiples. En la era pre-TARGA y pre-AAD, la supervivencia de los coinfectados VIH/VHC estaba muy reducida y no había tiempo en la evolución de la enfermedad a desarrollar CHC. Sin embargo, en la era actual, con tratamientos antirretrovirales potentes, se ha reducido el riesgo de desarrollo de descompensación hepática en pacientes con cirrosis, y ha aumentado la supervivencia, por lo que está emergiendo la presentación clínica de hepatocarcinoma en pacientes con cirrosis. Sin embargo, también se ha comunicado recientemente una baja tasa (14-18%) de cumplimiento del cribado semestral de CHC en pacientes con infección VIH y coinfección VHB o VHC en un estudio prospectivo multicéntrico europeo¹²⁷. Esta baja tasa de cumplimiento de las recomendaciones internacionales de cribado es probablemente de origen multifactorial, pero subraya la importancia de optimizar el manejo de estos pacientes en el escenario actual, con una incidencia creciente de CHC.

Los estudios iniciales, todos ellos de naturaleza retrospectiva, mostraron que el diagnóstico de CHC se realizaba a edades más tempranas en el caso de pacientes VIH (52 años frente a 64 años), eran sintomáticos con mayor frecuencia y solían presentar tumores más avanzados al diagnóstico, que con frecuencia eran multinodulares y con invasión vascular o extrahepática^{92,128}. La supervivencia de los pacientes VIH con CHC es pobre (mediana de 7 meses). Los factores de riesgo asociados con peor supervivencia en estos estudios fueron: estadio BCLC

(Barcelona Liver Cancer Clinic)-C o D, ratio AST:ALT >2 y AFP > 400 ng/mL. Por otra parte, los factores asociados con mayor supervivencia fueron las terapias locorregionales frente al CHC y las lesiones < 5 cm.

El papel de la hepatocarcinogénesis del VIH todavía no está completamente dilucidado. La mayor parte de los CHC aparecen sobre un hígado cirrótico, por lo que no tienen su origen directamente en el VIH, sino en la inflamación crónica presente en el hígado, en particular la causada por los virus de las hepatitis B y C. Además, el VHB puede originar CHC incluso en ausencia de cirrosis. Por tanto, el aclaramiento reducido por parte del sistema inmune de los virus VHB y VHC, así como de la mayor tasa de progresión a infección crónica inducida por el VIH, contribuyen a una mayor tasa de desarrollo de CHC en la población coinfectada. Por otra parte, el VIH se ha asociado con un aumento de la incidencia de otros cánceres, probablemente secundario a una vigilancia inmune tumoral reducida. Se ha postulado acerca del papel carcinogénico directo de algunas proteínas del VIH, como la proteína *Tat*¹²⁹, que puede expresarse en el hígado y en modelos murinos favorece tanto la formación como la progresión de lesiones tumorales.

En cuanto a la influencia del TARGA sobre el desarrollo de CHC, parece que éste no impacte en el mismo en pacientes coinfectados VIH/VHC, ya que se han reportado casos de CHC incluso tras años de tratamiento con TARGA¹³⁰, probablemente debido a un mayor tiempo de exposición del VHC en el hígado. Sin embargo, el TARGA contribuye a retrasar la progresión e incluso prevenir la aparición de cirrosis, así como a mejorar el mantenimiento de la función inmunológica en pacientes con CHC.

4.2.- Prevalencia de patologías asociadas con riesgo cardiovascular:

De forma similar a lo observado en el caso de las enfermedades hepáticas, tras la introducción de tratamientos antirretrovirales eficaces, las enfermedades cardiovasculares como la diabetes, la hipertensión arterial, la dislipemia, la cardiopatía isquémica o la enfermedad cerebrovascular, también están

experimentando un aumento importante de su incidencia en la población VIH, que supera a la observada en la población general.

Este aumento en la incidencia de las enfermedades cardiovasculares en la población infectada por VIH es debido a varias razones: (a) efectos directos e indirectos del VIH que llevan a inflamación crónica y activación inmune, (b) efectos adversos de ciertos fármacos antirretrovirales, especialmente inhibidores de proteasa e inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos, que provocan disfunción endotelial, y un proceso arterioesclerótico acelerado, (c) estilo de vida (tabaquismo, consumo de alcohol), (d) envejecimiento, y (e) aumento de los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales, tales como la hipertensión, la diabetes y la dislipemia.

La obesidad también es más frecuente en la población VIH, debido a factores relacionados con el estilo de vida, depósito alterado de grasa visceral, trastornos metabólicos y lipoatrofia periférica, caracterizada por redistribución del tejido adiposo asociada al TARGA. La prevalencia del síndrome metabólico ha aumentado del 19,4% en el periodo de 2000 a 2001 hasta 41,6% en el periodo de 2006 a 2007 en la población VIH¹³¹.

La existencia de un riesgo cardiovascular elevado en pacientes VIH ha llevado a crear modelos que pueden servir como herramientas en la evaluación de estos pacientes¹³², ya que los modelos de riesgo cardiovascular que se aplican a la población general como el modelo de Framingham¹³³ no tienen en cuenta la inflamación ocasionada por el propio virus VIH y por tanto no representan adecuadamente a esta población.

La coinfección por otros virus como VHC ¹³⁴ y/o la reactivación de CMV¹³⁵ también podrían incrementar el riesgo cardiovascular. Ambos se han asociado con la disfunción endotelial por efecto citopático directo, así como por la respuesta inmunomoduladora y pro-inflamatoria del sistema inmunológico del huésped, con el consecuente desarrollo de aterosclerosis.

4.2.1.-Hipertensión arterial:

La hipertensión arterial (HTA) es muy frecuente en pacientes con infección VIH, con una prevalencia que varía de 4-57% según las series, y que se ha reportado superior a la de población general¹³⁶.

La inflamación y activación inmune provocadas por el VIH podrían desempeñar un papel en el desarrollo de HTA. Así, se hipotetiza que la activación de los linfocitos T y la consecuente liberación de citoquinas podría promover vasoconstricción y retención de sodio y agua. Algunos estudios han mostrado una asociación independiente de la HTA con la cifra nadir de células CD4, si bien no todos han mostrado resultados consistentes¹³⁷⁻¹⁴¹.

Un metaanálisis reciente muestra mayor prevalencia de HTA en pacientes VIH bajo tratamiento antirretroviral frente a pacientes nunca tratados¹⁴². Sin embargo, la contribución individual de ciertos fármacos o clases de fármacos antirretrovirales no está bien establecida ya que la evidencia es controvertida^{139,141,143-147}. Los fármacos que han sido relacionados con el desarrollo de HTA han sido los ITIAN y los IP, que se ha postulado que podrían activar el eje renina-angiotensina¹⁴⁸. Además, la estavudina también se relacionó con la HTA, en base a los cambios que provoca en la distribución de la grasa corporal^{139,141,144}.

Así, la HTA en los pacientes con infección por VIH es muy frecuente y tiene un origen probablemente multifactorial, incluyendo factores de riesgo cardiovascular tradicionales, estilo de vida y factores propios de la activación inmune e inflamación ocasionadas por el VIH, así como por el tratamiento antirretroviral.

4.2.2.- Diabetes Mellitus:

En la era pre-TARGA, la incidencia de diabetes en pacientes VIH tratados era relativamente baja, y de aproximadamente 2% en pacientes naïve¹⁴⁹. Sin

embargo, en la era TARGA moderna, la incidencia de diabetes es probablemente superior en los pacientes VIH que en la población general, aunque muestra variabilidad significativa en diferentes cohortes^{150,151}.

Este aumento en la diabetes se debe a un metabolismo alterado de la glucosa relacionado con la infección por VIH y el uso de antirretrovirales, especialmente por inhibidores de proteasa de primera generación. Hasta un 50% de los pacientes en tratamiento con IP pueden presentar insulinoresistencia¹⁵². El daño mitocondrial mediado por el VIH ha sido implicado en la patogenia de la diabetes a través de activación inmune sistémica¹⁵³.

En el estudio de cohortes MACS ("Multicenter AIDS Cohort Study"), el aumento del riesgo relativo en la incidencia de diabetes en pacientes con VIH en tratamiento antirretroviral era de casi 4 veces más (10% en 4 años) que en los controles no infectados por VIH (3%)¹⁵¹. La edad, el peso, la raza, la dislipemia y la exposición acumulada a antirretrovirales (en particular los ITIAN) se asociaron a riesgo de diabetes en varias cohortes¹⁵⁴. Además, pacientes con lipodistrofia o exceso de tejido visceral adiposo, tienen mayor riesgo de desarrollar diabetes¹⁵⁵⁻¹⁵⁷.

4.2.3.- Dislipemia:

La dislipemia (DL) es uno de los trastornos metabólicos más frecuentemente observados en pacientes con infección VIH, incluso en ausencia de sobrepeso y obesidad^{158,159}. La dislipemia en pacientes con infección VIH está ocasionada tanto por la propia infección por VIH, como por ciertos agentes antirretrovirales. El grado de viremia VIH se ha asociado con dislipemia, hipertrigliceridemia y resistencia a la insulina en pacientes sin tratamiento antirretroviral^{149,160}.

En la era pre-TARGA, predominaba entre los pacientes VIH la hipertrigliceridemia junto con concentraciones reducidas de colesterol total, LDL y HDL^{161,162}. En cohortes de pacientes bajo tratamiento antirretroviral, las

anormalidades en los lípidos sanguíneos más frecuentemente observadas son: concentraciones elevadas de triglicéridos, aumento de HDL (aunque sin alcanzar cifras protectoras), y aumento de LDL^{160,163}.

4.2.4.- Tabaquismo:

El tabaquismo en pacientes VIH es muy frecuente y se ha asociado con un aumento en la incidencia de patología coronaria asociada a la edad, siendo responsable de una reducción de la esperanza de vida de 2-3 veces en los pacientes VIH, debido tanto a cáncer de pulmón como a enfermedad cardiovascular^{150,164}.

4.2.5.- Insuficiencia renal:

Los pacientes con infección VIH presentan con relativa frecuencia insuficiencia renal, con una frecuencia que varía entre 3-48% en función de las series¹⁶⁵, y que se debe a multitud de factores (uso de IP, ITIAN como tenofovir, comorbilidades como HTA y diabetes, edad, etc.). La insuficiencia renal es un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular establecido en la población general. Un estudio realizado en la cohorte D:A:D¹⁶⁶ mostró que la presencia de insuficiencia renal crónica en pacientes con infección VIH actúa de forma sinérgica con el riesgo predicho de enfermedad cardiovascular en el riesgo de eventos cardiovasculares futuros.

4.2.6.- Enfermedad cardiovascular en pacientes infectados por VIH:

El VIH se ha asociado en numerosos estudios con un aumento de aterosclerosis, debido a la inflamación sistémica y activación inmune que éste ocasiona¹⁶⁷⁻¹⁷⁴. Así, se ha relacionado de forma independiente al VIH con un aumento en la frecuencia tanto de enfermedad vascular periférica¹⁷⁵, como de cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular. Además, el inicio de la enfermedad cardiovascular en los pacientes VIH se ha descrito como más precoz que en la población general en muchos estudios, lo que ha llevado al concepto del “envejecimiento prematuro” de los pacientes VIH¹⁷⁶⁻¹⁸¹. Sin embargo, un estudio

realizado sobre una amplia cohorte de pacientes y ajustando por los más importantes factores de riesgo, no encontró diferencias en la edad de presentación en eventos como el infarto de miocardio, la enfermedad renal crónica y los tumores no definitorios de SIDA entre pacientes VIH y no VIH¹⁸².

Un meta-análisis mostró un riesgo relativo de 1.6 (IC 95% 1.43 – 1.81) de presentar enfermedad cardiovascular en pacientes infectados por VIH frente a pacientes no infectados por VIH¹⁸³. Sin embargo, cuando se han examinado los resultados de técnicas específicas como la coronariografía por tomografía computarizada, los hallazgos han sido similares entre VIH y no VIH, y solo la edad se asoció con hallazgos significativos¹⁸⁴.

Como se ha comentado previamente, el uso de ciertos fármacos antirretrovirales se ha asociado a un aumento del riesgo cardiovascular a través de varios mecanismos. La exposición acumulada de IP de primera generación¹⁸⁵, el uso de ITIAN y la exposición en los últimos 6 meses a abacavir se habían asociado a disfunción endotelial y un proceso aterosclerótico acelerado. En concreto, el riesgo de infarto de miocardio se reportó inicialmente como un incremento del 26% por año de exposición a TARGA en los primeros 4-6 años de uso¹⁸⁶. Sin embargo, con los IP usados actualmente no parece existir un aumento del riesgo cardiovascular, excepto en el caso de el uso acumulado de darunavir potenciado con ritonavir¹⁸⁷. De igual manera, el riesgo aumentado sospechado de forma inicial para el caso del abacavir tampoco se ha confirmado posteriormente en meta-análisis ni en análisis agrupados¹⁸⁸⁻¹⁹⁰. Además, una infección VIH incontrolada causa inflamación crónica mantenida y activación inmune, lo cual puede tener una mayor influencia en la enfermedad cardiovascular que el propio tratamiento antirretroviral, por lo que el éste sigue estando recomendado en todos los pacientes VIH con indicación de tratamiento.

4.3.- Patología infecciosa en pacientes VIH:

Las infecciones oportunistas habían sido la principal causa de morbi-mortalidad en pacientes infectados por VIH antes de la aparición del TARGA. Tras

el uso extendido del TARGA, la incidencia de infecciones oportunistas en países desarrollados ha disminuido de manera notable y de forma más llamativa que en países no desarrollados². Además, el uso de profilaxis frente a las principales infecciones oportunistas también ha contribuido a disminuir su incidencia. Sin embargo, la tuberculosis sigue siendo la primera causa de muerte por SIDA en el mundo de forma global, y de forma particular en países no desarrollados y sin acceso extendido a TARGA¹.

4.4.-Patología tumoral en pacientes VIH:

Los tumores asociados al SIDA son una de las principales causas de morbi-mortalidad en la actualidad^{34,191}. Entre ellos, destacan el sarcoma de Kaposi y los linfomas no hodgkinianos (LNH), incluidos los linfomas primarios del sistema nervioso central. Otras neoplasias, como el linfoma de Hodgkin y la neoplasia anal, también son más frecuentes en pacientes con infección VIH, si bien no se consideran criterios diagnósticos de SIDA. Sin embargo, desde la introducción del TARGA se ha observado una disminución importante en la incidencia de linfomas y de sarcoma de Kaposi, y un aumento de las neoplasias no asociadas al SIDA³⁴.

En un estudio que incluyó más de 6.000 pacientes con infección VIH tratados con antirretrovirales, se describió una incidencia de linfoma no Hodgkin elevada (171 por 100.000 personas-año)¹⁹², frente a una incidencia en la población general de 10-20 por 100.000 personas-año. Esta incidencia elevada se observó incluso en pacientes con recuento nadir de CD4+ >200 células/ μ L (140 por 100.000 personas-año). Se encontró una relación creciente entre la incidencia de linfoma no-Hodgkin y la viremia VIH, cuando ésta se encontraba por encima del límite de detección, y tras ajustar por otros cofactores (coinfección VHC, edad avanzada, sexo masculino, raza caucásica, recuento CD4).

Los tumores no relacionados con el SIDA son la segunda causa de muerte más frecuente en pacientes infectados por VIH³⁴. Así, hay tumores que se presentan con mucha frecuencia en pacientes con infección VIH y que además,

tienen un comportamiento diferente en comparación con la población general. Algunos de estos tumores son: el carcinoma de pulmón, el hepatocarcinoma, los tumores testiculares, el carcinoma de células escamosas de la conjuntiva, el mieloma múltiple, y el leiomiosarcoma en niños.

5-TRASPLANTE HEPÁTICO: Generalidades

5.1.- Indicaciones y contraindicaciones de TH

El único tratamiento curativo de la enfermedad hepática en estadio terminal es el trasplante hepático (TH). En nuestro medio, la infección por el VHC ha sido hasta hace poco tiempo la primera causa de trasplante hepático, como causa de cirrosis hepática y de carcinoma hepatocelular (CHC), suponiendo un 40% de todos los trasplantes.

El trasplante hepático está indicado de manera general en cirrosis descompensada de diversas etiologías, así como en el fallo hepático fulminante y otras indicaciones como el hepatocarcinoma. En el caso de la cirrosis descompensada, el trasplante se indica cuando existe una puntuación MELD igual o superior a 15 puntos, si bien existen varias situaciones en las que el trasplante está indicado sin llegar a una puntuación de MELD de 15 puntos, conocidas como “excepciones al MELD” . En la tabla 5 se exponen las indicaciones y contraindicaciones de trasplante hepático en general. Las etiologías más frecuentes en nuestro medio con la cirrosis post-hepatitis C y la cirrosis por alcohol, con o sin hepatocarcinoma.

Indicaciones	Contraindicaciones
Cirrosis descompensada MELD >15; Child-Pugh >B7	Infección sistémica activa no controlada
Tumores malignos: - Hepatocarcinoma - Metástasis de tumores neuroendocrinos - Colangiocarcinoma hiliar	Cardiopatía severa
Excepciones al MELD - Ascitis refractaria - Colangitis de repetición, en Colangitis Esclerosante Primaria - Prurito intratable, en pacientes con Colangitis Biliar Primaria - Encefalopatía hepática crónica, refractaria a tratamiento médico - Hemorragia varicosa recurrente pese a tratamiento adecuado - Síndrome hepatopulmonar grave (pO ₂ < 60 mmHg) - HT portopulmonar (PAPm < 35 mmHg)	Neumopatía severa - Trastorno ventilatorio grave - HT portopulmonar moderada/grave (PAPm > 35-40 mmHg)
Polineuropatía familiar amiloidótica	Neoplasia extrahepática
Hiperoxaluria primaria	Addición a alcohol y/o drogas activa
Fibrosis quística	

Tabla 5.- Indicaciones y contraindicaciones al trasplante hepático

5.2.- Resultados generales en pacientes no infectados por VIH

En el momento actual, la supervivencia a corto plazo del paciente trasplantado hepático es óptima, situándose cerca del 90% al año del trasplante¹⁹³, gracias a avances en la técnica quirúrgica y a los progresos en la medicación inmunosupresora que se han llevado a cabo en las últimas décadas, así como una adecuada selección de los pacientes. Sin embargo, la supervivencia del paciente trasplantado hepático a largo plazo se sitúa en torno al 65-70% a los 10 años del trasplante, siendo las enfermedades cardiovasculares y los tumores *de novo* causas importantes de morbilidad¹⁹⁴.

5.2.1.- Hepatitis C

La Hepatitis C ha supuesto la indicación principal de trasplante hepático en nuestro medio, situándose en torno al 40% del total de trasplantes hepáticos. La reinfección del injerto tras el trasplante es prácticamente universal en pacientes virémicos (RNA VHC positivo en el momento del trasplante) y ocurre tan sólo unas horas tras el mismo¹⁹⁵. La hepatitis C recurrente impacta de manera significativa en la supervivencia del injerto y del paciente¹⁹⁶.

5.2.1.1.- Tratamiento antiviral pre-trasplante

El tratamiento antiviral antes del trasplante o en lista de espera tiene el objetivo de suprimir la replicación viral con el fin de evitar la reinfección del injerto post-trasplante. En la era de tratamientos basado en interferón, era muy poco frecuente que los pacientes con hepatitis C llegaran al trasplante hepático con viremia negativa, dada la baja eficacia de estos tratamientos, así como su aplicabilidad limitada, en particular en pacientes con cirrosis descompensada, y su mala tolerancia.

Un ensayo clínico aleatorizado realizado con tratamiento antiviral compuesto por interferón pegilado y ribavirina puso de relieve la importancia de la duración del tratamiento antiviral pre-trasplante con el fin de conseguir una respuesta viral sostenida post-trasplante¹⁹⁷. Así, un tratamiento antiviral administrado durante más de 16 semanas antes del trasplante se asoció con mayor tasa de RVS post-trasplante (25% en genotipos 1/4/6 y 63% en genotipos 2/3).

El tratamiento antiviral con triple terapia compuesto por interferón pegilado, ribavirina y un inhibidor de proteasa de primera generación (boceprevir o telaprevir) ofrecía una mayor eficacia, en particular en pacientes naïve, pero con una elevada tasa de efectos secundarios que limitaba de forma importante su administración, por lo que su aplicación en pacientes cirróticos en lista de espera quedaba limitada a pacientes con cirrosis compensada (estadío Child-Pugh A),

incluidos en lista de espera por hepatocarcinoma. Un estudio multicéntrico americano mostró una tasa de RVS global de 52% de 29 pacientes que recibieron tratamiento en lista de espera¹⁹⁸. De aquellos que se trasplantaron con viremia negativa, un 89% mantuvo RVS post-trasplante.

La llegada de los tratamientos con AAD ha supuesto una revolución en el manejo de la hepatitis C, debido tanto a su elevada eficacia antiviral, incluso en pacientes con cirrosis descompensadas, como por su excelente perfil de seguridad, con efectos secundarios escasos y fácilmente manejables. La administración de tratamiento antiviral con AAD en pacientes en lista de espera ha permitido incluso la salida de un 16-28% de pacientes de lista de espera por mejoría de su función hepática tras obtención de RVS¹⁹⁹⁻²⁰¹.

Los tratamientos con AAD han cambiado de forma significativa la composición de la lista de espera (LE) de TH en nuestro medio. Un estudio realizado en nuestro centro, mostró una reducción del 21% en las inclusiones en LE de pacientes con cirrosis por VHC descompensada, desde la aprobación de los AAD, con un aumento del 15% de las indicaciones de hepatocarcinoma en pacientes con cirrosis por VHC en el mismo periodo de tiempo²⁰². Otro estudio similar realizado en Cataluña mostró resultados superponibles: reducción de 47% en 2008-2013 a 35% in 2014-2016 ($p<0.001$), especialmente debido a una reducción de los pacientes con cirrosis descompensada²⁰³. Finalmente, en otro estudio realizado con el registro europeo de trasplante hepático (ELTR, por sus siglas en inglés), si bien no contiene datos de los pacientes incluidos en lista de espera, también muestra una reducción en el número de trasplantes realizados en pacientes con CHC a lo largo del tiempo: reducción del 22,8% en la era de interferón y ribavirina a 17,4% en la era de los AAD ($p<0.0001$)²⁰⁴.

Así pues, actualmente en nuestro medio se ha reducido de forma marcada el número de pacientes con hepatitis C que presentan indicación de TH, y los que lo hacen, ya han obtenido RVS tras tratamiento exitoso con AAD o presentan etiologías mixtas (hepatitis C con consumo de alcohol y/o EHNA) o CHC.

5.2.1.2.- Hepatitis C recurrente y tratamiento antiviral post-trasplante

La historia natural de la hepatitis C recurrente se encuentra acelerada, con respecto al curso de la infección en el periodo post-trasplante. El tiempo medio para desarrollar cirrosis del injerto hepático tras el trasplante se sitúa en 9,5 años, frente a 30 años en el paciente inmunocompetente²⁰⁵⁻²⁰⁷. Sin embargo, la progresión de la fibrosis muestra variabilidad en cada paciente y no siempre progresa de forma lineal²⁰⁸. Aproximadamente un 70% de los pacientes desarrollan hepatitis post-trasplante. En la figura 11 se resume la historia natural de la hepatitis C post-trasplante. Hasta un 8-10% de los pacientes pueden desarrollar una hepatitis colestásica fibrosante (HCF), que es una forma severa de recurrencia de la hepatitis C que era responsable de la pérdida del injerto en muchos casos, mediada probablemente por efecto citopático directo del virus en el contexto de exceso de inmunosupresión y cargas virales del VHC muy elevadas²⁰⁹. Una serie de factores, virales, del huésped y en relación con el donante y la inmunosupresión, se han asociado con la severidad de la recurrencia de la hepatitis C post-trasplante, resumido en la tabla 6.

El único factor que ha mostrado de forma consistente impactar en la recurrencia de la hepatitis C es un tratamiento antiviral exitoso²¹⁰. Las tasas de respuesta viral con tratamientos basados en interferón eran relativamente modestas, inferiores a las observadas en la población inmunocompetente (25-40% para genotipo 1 y 45-65% para genotipos 2/3^{211,212}), además de existir importantes efectos secundarios, incluido riesgo de rechazo y de desarrollo de hepatitis autoinmune *de novo* inducidas por interferón. La llegada de la triple terapia supuso un aumento en las tasas de RVS de hasta un 30%²¹³⁻²¹⁶, aunque la toxicidad de estos fármacos y la aparición de nuevos agentes más eficaces hizo que no se usara esta terapia durante mucho tiempo. El tratamiento con agentes antivirales directos, al igual que en la población inmunocompetente, alcanza tasas de RVS excelentes con un buen perfil de tolerabilidad^{217,218}.

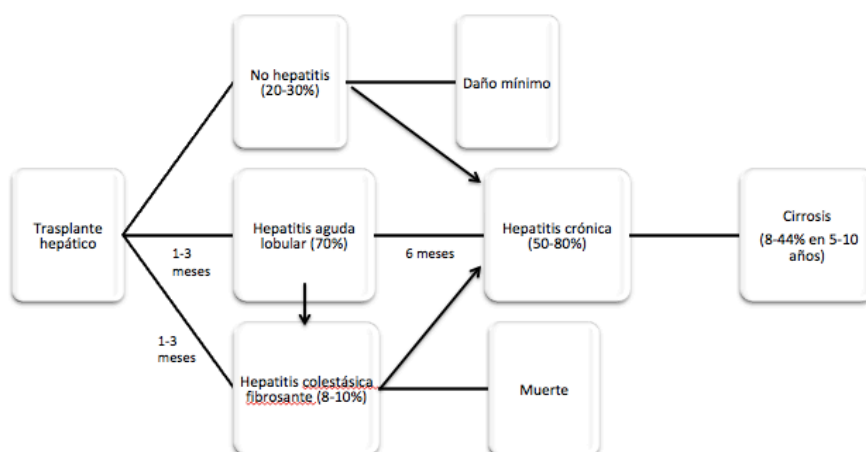


Figura 11.- Historia natural de la Hepatitis C post-trasplante. Adaptado de Roche et al. *Liver Transplantation* 2010²¹⁹

FACTORES VIRALES	Genotipo VHC 1b ^{206,220}	
	Cuasiespecies virales ²⁰⁹	
	Viremia VHC pre-trasplante ^{206,209,221,222}	
	Viremia VHC en período post-trasplante inicial ²²²	
	Coinfección CMV ^{223,224}	
FACTORES DEL HUÉSPED	Polimorfismo IL28-B ²²⁵	
	Diabetes	
FACTORES DEL DONANTE	Edad > 50 años ²²⁶	
	Esteatosis	
	Otros: concentración Fe intrahepático, HLA	
FACTORES DEL TRASPLANTE	Daño de preservación ²²⁷	
	Injerto parcial (split)	
	Inmunosupresión	Tratamiento de rechazo ^{206,221,228,229}
		Bolos de esteroides ^{206,209}
		Esteroides de mantenimiento ^{206,209}
		OKT3 ^{228,230}

Tabla 6.- Factores de riesgo asociados a recurrencia de hepatitis C post-trasplante en estudios realizados en la era de tratamientos basados en interferón.

5.2.2.- Hepatitis B

Los resultados del trasplante hepática por hepatitis B son excelentes, con la condición de realizar una profilaxis adecuada de la misma con la administración de gammaglobulina anti-hepatitis B por vía intravenosa y antivirales. Históricamente,

previo al uso de profilaxis, la recurrencia de la hepatitis B ocasionaba la pérdida del injerto en más del 50% de los pacientes en el primer año tras el trasplante. En la actualidad, la supervivencia de los pacientes trasplantados por hepatitis B supera el 85-90% a los 5 años del trasplante²³¹.

5.2.3.- Alcohol

La cirrosis de origen enólico es una de las indicaciones más frecuentes de trasplante hepático. Los resultados del trasplante hepático por cirrosis de origen enólico también son excelentes, con tasas de supervivencia en torno a 70-75% a los 5 años del trasplante²³¹. Se exige en la mayor parte de los centros una abstinencia enólica de 6 meses previa a la inclusión en lista de espera de trasplante.

5.2.4.- Hepatocarcinoma

El trasplante hepático puede ser el tratamiento curativo de hepatocarcinomas en estadio precoz que cumpla criterios para trasplante. Los criterios más ampliamente utilizados son los criterios de Milan, descritos por Mazzafero en 1996²³², que comprenden una lesión única de 5 cm o hasta 3 nódulos de máximo 3 cm de diámetro. Con estos criterios, se alcanzan unas supervivencias de 75% e incluso superiores a los 5 años del trasplante. Posteriormente, se han ido desarrollando otros criterios que amplían el número de nódulos y/o el tamaño tumoral que se aceptan para trasplante, con resultados satisfactorios en muchos casos²³³.

6.- EL PACIENTE CON INFECCIÓN VIH ANTES DEL TRASPLANTE

El trasplante de órgano sólido, incluido el hepático, en los pacientes infectados por el VIH estaba inicialmente contraindicado por diversos motivos, pero los resultados obtenidos en las últimas dos décadas, han demostrado que la

infección por VIH no supone una contraindicación al mismo, si bien presenta sus particularidades en cuanto a indicación, manejo y resultados (*ver apartado 7*).

6.1.-.- Indicaciones y contraindicaciones de trasplante hepático en pacientes infectados por el VIH:

A nivel nacional (Grupo GESIDA/GESITRA)²³⁴ e internacional^{235,236} se establecieron unos criterios clínicos y virológicos para aceptar la inclusión en LE de TH de pacientes infectados por VIH, aceptados por consenso, pero que no han sido validados en ningún estudio. Los criterios utilizados a nivel nacional en relación al VIH para aceptar la inclusión en lista de espera de los pacientes con infección VIH, así como las contraindicaciones al trasplante, se pueden consultar en la tabla 7. Fundamentalmente se trata de que la infección por VIH se encuentre controlada con tratamiento antirretroviral en pacientes con buena adherencia al mismo y que no hayan alcanzado el estadio de SIDA ni presenten infecciones o enfermedades incurables.

Criterios en relación al VIH	- recuento de células T CD4+ > 100 células/mm ³ o > 200 células/mm ³ en algunos contextos (si antecedentes de infecciones oportunistas)
	- carga viral VIH suprimida bajo TARGA adecuado
	- ausencia de enfermedades definatorias de SIDA*
Criterios sociales y psiquiátricos	- evaluación psicosocial favorable con abstinencia a alcohol y otras drogas
Criterios de exclusión	Enfermedades intratables o incurables: - leucoencefalopatía multifocal progresiva - criptosporidiosis crónica - infecciones fúngicas sistémicas o invasivas resistentes a antifúngicos - linfoma primario del sistema nervioso central

Tabla 7.- Criterios para trasplante en pacientes VIH en España.

*Se permiten infecciones oportunistas previas que puedan ser tratadas y prevenidas eficazmente, como neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, tuberculosis, y candidiasis esofágica

6.2.- Enfermedad hepática avanzada y descompensada. La lista de espera de trasplante hepático.

Los signos y síntomas de la enfermedad hepática avanzada y/o descompensada en el paciente con infección VIH, en general, se asemejan a los que presentan los pacientes no infectados por el VIH. Sin embargo, la enfermedad hepática presenta un curso más acelerado hacia la muerte una vez que aparece la primera descompensación^{46,237-239}. Por tanto, deberían ser referidos de manera precoz a un centro con trasplante hepático para su evaluación. A pesar de esta recomendación, hay un estudio reciente llevado a cabo en el Reino Unido que ha reportado una baja de tasa de remisión a un centro de trasplante (16%) de estos pacientes²⁴⁰, atribuida por los autores a la percepción errónea por parte de la comunidad médica de que la infección VIH constituía una contraindicación para el trasplante. Otro estudio llevado a cabo en EEUU evaluó a todos los pacientes referidos para trasplante a lo largo de 12 años, tanto infectados por VIH como no infectados y analizó las causas de no inclusión en lista de espera de los pacientes con infección VIH, ya que la tasa de inclusión de éstos era inferior (18% vs 42% en pacientes no infectados por VIH)²⁴¹. Las causas principales por las que la inclusión en lista de espera de los pacientes con infección VIH fue declinada fueron psicosociales (16%), relacionadas con el VIH (11%), pérdida de seguimiento (10%) y razones médico-quirúrgicas (6%) y relacionadas con la hepatopatía (4%). Además en un 23% de los casos los pacientes habían sido remitidos en un estadio demasiado precoz de la enfermedad y sin indicación de trasplante hepático, por lo que no fueron incluidos en lista de espera.

Las series de pacientes con infección VIH que son sometidos a trasplante hepático muestran que estos pacientes se incluyen en lista de espera a edades más tempranas que los pacientes sin infección VIH²⁴²⁻²⁴⁵. La rápida progresión de la enfermedad hepática en el paciente con infección VIH probablemente haya contribuido a este hecho.

Debido al curso acelerado de la enfermedad hepática en los pacientes con infección VIH, la priorización en lista de espera es de suma importancia. Algunos estudios mostraron que la supervivencia de los pacientes con infección VIH no guardaba relación con la escala de MELD, utilizada como sistema de priorización para cirrosis descompensada en lista de espera de trasplante^{238,246}. Sin embargo, otros estudios han señalado que la escala de MELD refleja adecuadamente la gravedad de la enfermedad hepática en pacientes infectados por VIH^{247,248}. Se ha descrito también una supervivencia libre de trasplante disminuida en pacientes VIH, en comparación con pacientes sin infección VIH con valores de MELD similares²⁴⁷. Un estudio multicéntrico estadounidense describió un aumento de un 20% de la mortalidad con cada punto de aumento de MELD con respecto al basal, tras ajustar por cifras de CD4+ y detectabilidad del ARN de VIH²⁴⁸. Además, la mortalidad en lista de espera (LE) se ha asociado con recuentos bajos de células CD4+. En era pre-AAD se había descrito una mayor mortalidad en lista de espera asociada a infección VIH (35% de mortalidad en VIH, vs 4.6% en monoinfectados VHC, $p < 0,0001$) en una cohorte española²⁴⁹. Otras cohortes también mostraron una supervivencia reducida de los pacientes VIH en lista de espera de trasplante²³⁸. No existen datos acerca de la mortalidad de estos pacientes en la era post-AAD, pero las excelentes tasas de respuesta viral con estos agentes hace suponer que el VIH ya no será un factor independiente de mortalidad.

En cuanto al tratamiento antiviral de los pacientes coinfectados VIH/VHC en lista de espera para trasplante hepático, con cirrosis, tanto compensada como descompensada, hay datos escasos en la literatura. Se han descrito tasas de RVS entre 67-100%²⁵⁰⁻²⁵³ para estos pacientes, e incluso se ha comunicado la exclusión de la LE de TH de pacientes coinfectados VIH/VHC por mejoría de función hepática tras obtención de RVS con AAD^{252,254}.

6.3.- Fragilidad y sarcopenia en VIH:

Un aspecto muy importante que determina el pronóstico de pacientes cirróticos en LE de TH es el de la “fragilidad”, concepto muy utilizado en campos como la geriatría, para evaluar riesgo al estrés o a ciertas intervenciones

terapéuticas, quirúrgicas en particular, en base al estado de salud global, incluyendo comorbilidades múltiples, estado físico y nutricional, entre otros. Existen diversas definiciones de “fragilidad” (“fialty”). En el contexto del trasplante hepático, la definición de “fragilidad” se ha ligado al concepto de fragilidad física, con impacto en la capacidad funcional, en las actividades básicas de la vida diaria y en la calidad de vida, y se está incorporando a la toma de decisiones a la hora de la inclusión en LE de TH dado su buen desempeño prediciendo la mortalidad post-TH²⁵⁵. El índice de fragilidad además predice la mortalidad post-trasplante de forma mucho más efectiva a la escala de MELD, por lo que se ha propuesto su uso de forma complementaria a la misma²⁵⁶⁻²⁵⁸.

En el caso de pacientes infectados por VIH la fragilidad es un aspecto muy relevante, ya que se trata de una población vulnerable y con múltiples comorbilidades^{259,260}, de forma particular en el contexto del trasplante hepático. Se ha desarrollado un índice de fragilidad que ha sido validado y predice la morbi-mortalidad post-trasplante²⁶¹, si bien este índice asemeja más a los índices de comorbilidades empleados en geriatría que al nuevo índice de fragilidad desarrollado por Lai para el trasplante hepático. Además, es muy frecuente que los pacientes VIH en lista de espera de trasplante presenten índices de masa corporal (IMC) más bajo (<21)^{245,262}, en relación con malnutrición y enfermedad hepática más avanzada. Este IMC bajo puede contribuir a un mayor estado de fragilidad pre-trasplante, y además, se ha asociado a peores resultados en el post-trasplante, como veremos más adelante.

Por tanto, al menos hasta la fecha, la población VIH candidata a TH ha sido una población vulnerable debido a su estado de enfermedad (cirrosis hepática descompensada y/o hepatocarcinoma), pero muy seleccionada y no totalmente representativa de la población VIH general.

7. RESULTADOS POST-TRASPLANTE HEPÁTICO EN PACIENTES VIH

Clásicamente, la presencia de infección por VIH fue considerada como una contraindicación absoluta a la realización de un trasplante de órgano, por razones

tanto médicas como psicosociales. Se temía que los pacientes VIH, con un pronóstico vital ya muy reducido, fueran a presentar un riesgo aumentado de infecciones oportunistas, y que la inmunosupresión pudiera acelerar aún más el curso de la enfermedad. Asimismo, se temía que la aceptación de pacientes con infección VIH para trasplante impactara de forma negativa en la opinión pública y pudiera traducirse en una reducción de la donación en determinados contextos. Además, los trasplantes hepáticos realizados en la era pre-TARGA mostraron una supervivencia reducida, debido al desarrollo de SIDA después del trasplante^{263,264}. Sin embargo, actualmente, con la experiencia acumulada en torno al trasplante hepático y sobre todo al uso extendido del TARGA, se ha demostrado que la presencia de infección por VIH ya no representa una contraindicación al trasplante, y se acepta que los pacientes con infección VIH y enfermedad hepática terminal deben ser valorados para la realización de trasplante hepático (TH), si reúnen criterios para el mismo. En esta sección se revisarán los resultados acumulados hasta la fecha del trasplante hepático en la población VIH.

7.1.- Resultados iniciales del trasplante hepático en pacientes VIH:

Los resultados iniciales del trasplante hepático en pacientes con infección VIH, antes de la aparición de tratamientos antirretrovirales eficaces a mediados de los años 90, fueron desesperanzadores. La primera serie publicada procedía de la Universidad de Pittsburgh²⁶³. En algunos casos, estos trasplantes fueron realizados sin conocer el estatus serológico del paciente, por lo que no se pudieron implementar medidas preventivas ni tratamiento adecuado. Además, también se han descrito casos en los que el receptor de trasplante contrajo la infección perioperatoriamente en el momento del trasplante. El grupo de Minnesota²⁶⁵ describió que los pacientes que habían adquirido la infección VIH antes del trasplante presentaron una evolución más rápida hacia SIDA y/o desarrollo de infecciones oportunistas, que aquellos que habían adquirido la infección VIH durante la intervención. Así, en esta primera etapa la causa principal de fallecimiento post-trasplante eran las complicaciones derivadas del desarrollo de infecciones oportunistas y SIDA. Además, se carecía en la mayor parte de los casos de datos del estatus inmunológico (recuento de CD4+, carga viral VIH) de los

pacientes VIH que eran sometidos a trasplante hepático, lo que dificultaba la caracterización del estadio de la infección y, por tanto, su manejo. En la primera parte de la tabla 8 se resumen los resultados de las principales series en esta primera era previa al uso del TARGA.

7.2.- Resultados en la era TARGA: supervivencia post-trasplante en el paciente VIH

El uso extendido del TARGA permitió un adecuado control de la infección VIH, deteniendo su progresión, y así varios grupos plantearon de nuevo la realización de trasplantes hepáticos en pacientes con infección VIH. Los primeros datos provenían de series cortas y retrospectivas, pero que ya dejaban entrever una supervivencia a corto plazo comparable a la de los pacientes sin infección VIH, con supervivencias en torno al 80% al primer año del trasplante hepático. Posteriormente, se realizaron varios estudios prospectivos para evaluar los resultados del trasplante hepático en pacientes VIH. En la tabla 8 se resumen los resultados de las principales series publicadas. La experiencia hasta la fecha en los trasplantes hepáticos realizados en pacientes con infección VIH muestra resultados variables en función de la etiología primaria de la enfermedad hepática, siendo éstos excelentes en etiologías como la coinfección con VHB o el alcohol, comparables a los resultados de pacientes no infectados por VIH, pero modestos en el caso de pacientes coinfectados por VHC, que presentan en muchos casos formas severas de recurrencia de la enfermedad que impacta de forma negativa en su supervivencia. En una revisión sistemática realizada en 2001²⁶⁶ que incluyó todos los estudios disponibles hasta la fecha y un total de 216 pacientes con infección VIH sometidos a trasplante hepático, de los cuales 184 eran coinfectados VIH/VHC, la viremia indetectable del VIH en el momento del trasplante se asoció con una mejor supervivencia (HR 2.89 ; IC 95% 1.41 – 5.91). Curiosamente, en esta revisión la hepatitis C no se asoció de forma significativa a la supervivencia del paciente tras ajustar por otros factores clave. La hepatitis B se asoció a una supervivencia óptima.

	Autor, año	N	Etiología de enfermedad hepática	Seguimiento (meses)	Supervivencia
Era pre-TARGA	Tzakis, 1990 ²⁶³	15	ND	29	47%
	Erice, 1991 ²⁶⁵	5	ND	36	20%
	Bouscarat, 1994 ²⁶⁴	11	2 VHB	84	36%
	Gordon, 1998 ²⁶⁷	6	VHC	36	23%
	Prachalias, 2001 ²⁶⁸	7	4 VHC 3 VHB	3-25	0
Era TARGA	Ragni, 2003 ²⁶⁹	24	ND	36	73%
	Neff, 2003 ²⁷⁰	16	9 VHC 4 VHB 2 VHB/VHC	12	88%
	Fung, 2004 ²⁷¹	29	26 VHC 2 VHB	18	69%
	Norris, 2004 ²⁷²	14	7 VHC 4 VHB	60	62%
	De Vera, 2006 ²⁷³	27	VHC	27	48%
	Schreibman, 2007 ²⁷⁴	15	6 VHC 5 VHB 2 VHC/VHB	36	73%
	Vennarecci, 2007 ²⁷⁵	12	11 VHC 1 VHB	26	58%
	Roland, 2008 ²⁷⁶	11	6 VHC 5 VHB	36	64%
	Mindikoglu, 2008 ²⁷⁷	138	58 VHC(21 RNA+) 21 VHB 4 VHB/VHC	36	70%
	Duclos-Vallée, 2008 ²⁴²	37	35 VHC	60	51%
	Tateo, 2009 ²⁷⁸	16	VHB	32	100%
	Coffin, 2010 ²⁷⁹	16	VHB	12	86%
	Baccarani, 2011 ²⁴³	27	17 VHC 2 VHB 3 VHB/VHC	36 48 60	78% 82% 68%
	Miró, 2012 ²⁴⁴	84	VHC	60	52%
	Terrault, 2012 ²⁴⁵	89	VHC	36	60%
	Anadol, 2012 ²⁸⁰	32	19 VHC 10 VHB	61	60%
	Locke, 2016 ²⁶²	180	117 VHC	60 120	56% 41%

Tabla 8.- Supervivencia post-TH de pacientes VIH en diferentes series publicadas, por orden cronológico.

ND: no disponible

Además de las diferentes indicaciones de trasplante hepático, se han estudiado otros factores que pueden producir un impacto en la supervivencia del injerto. Entre ellos, destaca un estudio multicéntrico estadounidense que incluyó 249 pacientes (55% coinfectados VIH/VHC) y que evaluó los factores del donante²⁸¹. El único factor del donante que se asoció con la supervivencia del injerto fue la existencia de diabetes.

7.2.1.- Coinfección VIH/VHC:

La coinfección VIH/VHC ha sido la indicación principal de trasplante hepático en pacientes con infección VIH.

7.2.1.1. Recurrencia VHC y supervivencia post-trasplante en pacientes con coinfección VIH/VHC

La hepatitis C recurrente muestra una mayor agresividad y un curso más acelerado en los pacientes coinfectados VIH/VHC. Así, se ha descrito una rápida progresión a estadios avanzados de fibrosis y cirrosis, y una mayor incidencia de hepatitis colestásica fibrosante (HCF). La severidad de la recurrencia de la hepatitis C constituye el problema más importante después del trasplante hepático en los pacientes coinfectados VIH/VHC, y con frecuencia es la primera causa de muerte en este grupo de pacientes^{242,244}.

Las series prospectivas que han incluido a un mayor número de pacientes coinfectados VIH/VHC, la francesa, la española y la estadounidense^{242,244,245}, han identificado varios factores de riesgo asociados a peores resultados post-trasplante. Estos factores de riesgo se encuentran resumidos en la tabla 9. Hay que tener en cuenta que todos estos estudios se llevaron a cabo antes de la llegada de los AAD para el tratamiento de la hepatitis C por lo que podrían no ser válidos en el momento actual.

Factores pre-trasplante	Genotipo 1 VHC (<i>era pre-AAD</i>)
	IMC < 21
	MELD elevado
Factores del donante	Donantes añosos
	Donantes subóptimos (" <i>donor risk index</i> ")
	Donantes VHC+
Factores relacionados con el trasplante	Realización de trasplante combinado hepato-renal
	Trasplante en centro con poca experiencia

Tabla 9.- Factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes con coinfección VIH/VHC sometidos a trasplante hepático.

En la cohorte española y en la estadounidense, la infección por VIH fue un factor independiente de mortalidad. Además, en las 3 series la edad del donante fue un factor predictor de mortalidad. El estudio español usó el "Donor Risk Index" (DRI), uno de cuyos componentes es la edad del donante. Sin embargo, éste índice sólo está validado en Estados Unidos y no incluyó a pacientes VIH en su elaboración, por lo que su aplicabilidad puede estar limitada. El IMC fue un factor predictor de mortalidad en la cohorte estadounidense pero no en la española, aunque ésta incluía un escaso número de pacientes con IMC inferior a 21. En el estudio francés, el IMC no fue evaluado. El score de MELD elevado en el momento del trasplante se asoció a peores resultados en las cohortes francesa y española, pero no en la americana. En cuanto a variables relacionadas con el VHC, el genotipo 1 se asoció con peores resultados en el estudio español pero no en el francés ni el americano, debido a su baja tasa de respuesta al tratamiento antiviral con interferón pegilado y ribavirina. En el estudio estadounidense, el uso de donantes anti-VHC positivos también se asoció a mortalidad, probablemente por condicionar una hepatitis C recurrente. Sin embargo, estos factores relacionados con el VHC ya no se asocian a peores resultados en la era de tratamientos con AAD. Por otra parte, en el estudio español el RNA de VHC negativo se asoció a mejores resultados post-trasplante, ya que condiciona una menor probabilidad de recurrencia de hepatitis C. Esta variable no fue estudiada en las otras dos cohortes. A diferencia de lo descrito en cuanto a la severidad de la enfermedad hepática en los pacientes coinfectados VIH/VHC antes del trasplante hepático, el recuento de CD4+ a no se ha asociado con peores resultados post-trasplante^{244,245}.

La incidencia de HCF post-TH fue del 19% en un estudio retrospectivo francés que incluyó a 59 pacientes coinfectados VIH/VHC²⁸². El tiempo medio de aparición de la HCF tras el trasplante fue de tan sólo 7 meses y se asoció con un pronóstico ominoso. Los únicos factores identificados en dicho estudio retrospectivo para el desarrollo de HCF fueron la presencia de una carga viral de VHC en la primera semana post-TH significativamente superior, y una mayor severidad de la actividad necroinflamatoria en la biopsia hepática realizada durante la fase de hepatitis aguda. Estos datos sugieren la necesidad de iniciar de forma temprana un tratamiento antiviral eficaz en estos pacientes.

La recurrencia VHC agresiva post-TH ha condicionado una peor supervivencia a medio y largo plazo post TH en este grupo de pacientes. Como hemos visto, las series que han comparado pacientes con coinfección VIH/VHC frente a monoinfectados VHC mostraron supervivencias inferiores post-TH en los coinfectados: 60% a los 3 años (frente a 79% en pacientes monoinfectados por VHC)²⁴⁵, y 51-54% a los 5 años (frente a 71-81% en monoinfectados VIH/VHC)^{242,244}.

7.2.1.2.- Tratamiento antiviral post-trasplante en pacientes coinfectados VIH/VHC

El factor que ha presentado mayor impacto en una evolución favorable post-trasplante, al igual que en pacientes monoinfectados por el VHC, ha sido el tratamiento antiviral exitoso de la recurrencia de la hepatitis C. Sin embargo, el tratamiento antiviral con interferón pegilado y ribavirina conseguía tasas de respuesta viral sostenida (RVS) muy pobres, de entre el 15-30% para pacientes genotipo 1, y de 55-60% para genotipos 2 y 3^{242,244,245,283,284}. Estas tasas de respuesta eran claramente insatisfactorias en el caso de los pacientes coinfectados, en particular para los infectados por el genotipo 1 del VHC, lo que contribuyó a que algunos autores llegaran a sugerir que se debía contraindicar el trasplante en estos pacientes, como hemos visto anteriormente. Además de las pobres tasas de RVS, el tratamiento con interferón pegilado y ribavirina se asociaba a numerosos efectos

adversos que impedían su administración, o bien, obligaban a una discontinuación prematura del mismo. Otro aspecto a tener en cuenta eran las interacciones farmacológicas entre la ribavirina y algunos antirretrovirales como zidovudina, estavudina o didanosina, usados en la era TARGA inicial, pero infrecuentes hoy en día.

La triple terapia o combinación de interferón pegilado y ribavirina con un inhibidor de proteasa de primera generación (boceprevir o telaprevir) elevó las tasas de RVS hasta el 60% en pacientes monoinfectados VHC^{213,215,285}, pero presentaba un gran número de efectos adversos, muchos de ellos graves. Un estudio francés reportó los datos de siete pacientes coinfectados VIH/VHC tratados con triple terapia, de lo cuales sólo tres alcanzaron RVS y seis interrumpieron el tratamiento debido a su toxicidad²⁸⁶.

La llegada de los nuevos AAD contra el virus de la hepatitis C ha mejorado las tasas de RVS en pacientes coinfectados de forma significativa, equiparándose a los de los pacientes monoinfectados. En el contexto post-trasplante no existen ensayos clínicos que hayan evaluado la eficacia y seguridad del tratamiento con AAD en pacientes coinfectados VIH/VHC, sino que los datos disponibles provienen de series pequeñas y algún estudio multicéntrico, con tasas de RVS entre 88-97%^{250,252,287,288}, incluso en casos de recurrencias severas como HCF o cirrosis del injerto.

Los buenos resultados del tratamiento antiviral con AAD en pacientes coinfectados VIH/VHC probablemente se traducirán en supervivencias post-TH aumentadas en este grupo de pacientes en los próximos años.

Autor, año	N	Tipo de tratamiento antiviral	Tasa de RVS
Duclos-Vallée, 2008 ²⁴²	19	Peg-IFN + RBV	16%
Terrault, 2014 ²⁸⁹	39	Peg-IFN + RBV	14%
Castells, 2015 ²⁹⁰	78	Peg-IFN + RBV	21%
Antonini, 2015 ²⁸⁶	7	Peg-IFN + RBV + IP 1ª generación (BOC / TPV)	43%
Guaraldi, 2016 ²⁵¹	24	AAD	92%
Grant, 2016 ²⁸⁷	8	AAD	88%
Campos, 2016 ²⁸⁸	20	AAD	80%
Londoño, 2016 ²⁵⁰	7	AAD	100%
Antonini, 2017 ²⁹¹	29	AAD	97%
Manzardo, 2018 ²⁹²	47	AAD	96%

Tabla 10.- Tasas de RVS de distintos tipos de tratamiento antiviral en pacientes coinfectados VIH/VHC con hepatitis C recurrente.

AAD: Agentes Antivirales Directos; BOC: Boceprevir; IFN: interferón; IP: Inhibidor de Proteasa; RBV: ribavirina; RVS: Respuesta Viral Sostenida, SOF: sofosbuvir; TPV: Telaprevir

7.2.2.- Coinfección VIH/VHB:

La cirrosis y el hepatocarcinoma relacionados con la infección crónica por VHB constituyen el 5–10% de las indicaciones de trasplante de hígado en pacientes infectados por VIH. También se han reportado casos de trasplante por hepatitis B que cursan con insuficiencia hepática aguda fulminante. Se han descrito resultados excelentes, similares a los mono-infectados, para la coinfección por VHB, ya que existen medidas eficaces (profilaxis con inmunoglobulina anti-hepatitis B y fármacos antivirales) en la prevención de la recidiva viral por VHB²⁷⁸.

7.2.3.- Hepatocarcinoma:

Se han comunicado resultados controvertidos referentes a los resultados del trasplante hepático por hepatocarcinoma en pacientes infectados por VIH. El grupo francés²⁹³ comunicó los resultados de 21 pacientes VIH incluidos en LE por CHC, comparados frente a pacientes no infectados por VIH. El grupo de pacientes VIH presentó una mayor tasa de salida de lista de espera de trasplante por

progresión tumoral (23% vs 10%), pese a presentar estadios de CHC similares al inicio. Además, el grupo VIH presentó mayor recurrencia de CHC post-TH (30% vs 15%) y una supervivencia inferior al grupo control (55% vs 82% a los 3 años). Sin embargo, en estudios posteriores provenientes de Italia²⁹⁴ y España²⁹⁵ no han encontrado diferencias significativas entre pacientes VIH y no VIH en cuanto a recurrencia de CHC (7-16% en VIH vs 14% en no VIH) ni de supervivencia (65% vs 70% a 3 años).

7.3.- TARGA post-trasplante hepático:

La administración de terapias antiretrovirales eficaces tanto antes como después del trasplante ha permitido que éste sea realizado con éxito en las últimas décadas, como hemos visto. Sin embargo, las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas de los fármacos antiretrovirales con la medicación inmunosupresora requieren de especial cuidado y manejo para un adecuado resultado.

Los IP de primera generación presentaban interacciones farmacocinéticas importantes con los inhibidores de la calcineurina, complicando el manejo post-trasplante. En muchas ocasiones, la variabilidad en los niveles de anticalcineurínicos ocasionada por las interacciones farmacocinéticas se ha asociado con episodios de rechazo del injerto. Así, con frecuencia se retrasaba varios días y semanas la introducción del TARGA en el período post-trasplante inmediato. Un retraso prolongado en la introducción del TARGA post-TH se asoció en el estudio francés con el desarrollo de hepatitis colestásica fibrosante (25 días frente a 17 días en el grupo de pacientes que no desarrolló HCF)²⁸².

Además de las conocidas interacciones entre los inhibidores de calcineurina y los IP, otros fármacos inmunosupresores como el micofenolato de mofetilo también pueden ocasionar interacciones con algunos fármacos antirretrovirales. En concreto, el micofenolato de mofetilo puede aumentar la concentración de abacavir, didanosina y tenofovir²⁹⁶; y disminuir la de zidovudina y estavudina, pudiendo incluso contribuir a la toxicidad mitocondrial provocado por éstos

últimos. Un estudio francés realizado en la era TARGA inicial demostró que la toxicidad mitocondrial inducida por los ITIAN antiguos como didanosina y estavudina y la microesteatosis que producen podía empeorar el curso de la hepatitis C recurrente²⁹⁷.

Con el fin de evitar la presencia de interacciones farmacológicas entre los fármacos antirretrovirales y los inmunosupresores, fundamentalmente los inhibidores de la calcineurina (tacrolimus y ciclosporina), en el momento actual se recomienda actualmente el uso de 2 ITIAN (tenofovir + emtricitabina o abacavir + lamivudina), y un inhibidor de la integrasa como raltegravir o dolutegravir.

7.4.- Rechazo:

La incidencia de rechazo celular agudo se reportó inicialmente como muy elevada en pacientes VIH: incidencia acumulada de 38-39% vs 20-24% en no VIH a 3 años^{244,245}. La mayor parte de estos episodios de rechazo ocurrían precozmente tras el trasplante, y eran clasificados como moderados o severos. Esta mayor incidencia de rechazo probablemente fuera consecuencia de las interacciones farmacológicas entre los inhibidores de la calcineurina y los inhibidores de la proteasa, que formaban parte habitualmente del TARGA en los primeros años en los que se realizaron trasplantes hepáticos en esta población. También podría ser debido a la activación inmune y disregulación asociadas a la propia infección por VIH, pero faltan datos en este sentido.

En el momento actual, con un mejor control de las interacciones farmacológicas y el TARGA, no debería observarse una incidencia aumentada de rechazo en los pacientes infectados por VIH. En todo caso, incluso en estudios previos como el francés²⁴², la incidencia de rechazo no presentó diferencias significativas entre pacientes con y sin infección VIH.

7.5.- Infecciones post-trasplante:

En el estudio de la cohorte española²⁹⁸, las infecciones fueron relativamente frecuentes, presentándose en el 64% de los pacientes. Éstas fueron graves en el 43% de los casos. Las infecciones más frecuentes en el primer mes post-trasplante fueron las respiratorias, mientras que a partir del sexto mes la localización más frecuente fue la biliar. La incidencia de infecciones fúngicas fue de 19%, la mitad de ellas invasivas. Las infecciones graves triplicaron la tasa de mortalidad con un HR de 2.9 (IC 95% 1.5 – 2.8)^{298,299}. Los factores predictores de infecciones graves en este estudio fueron: un score de MELD elevado antes del trasplante, la existencia de enfermedades definitivas de SIDA previas al TH y un régimen inmunosupresor que no incluyera tacrolimus. Además, un 11% de la cohorte presentó infecciones oportunistas, la mitad de ellas más de 6 meses tras el trasplante, y éstas conllevaron un mortalidad del 44%.

En el estudio francés³⁰⁰, que incluyó a 109 pacientes VIH trasplantados en un solo centro, el 37% de los pacientes presentaron al menos un episodio infeccioso. La incidencia de infecciones fúngicas (4,5%) también fue significativamente inferior a la del estudio español. La mortalidad atribuida a una infección ocurrió en tan sólo el 7% de los casos. Un valor en la escala de MELD > 17 incrementó por 2 el riesgo de muerte por una complicación infecciosa (HR 1,9; IC 95% 1,01 – 3,80).

Se ha descrito también una mayor incidencia de sepsis y fracaso multiorgánico, probablemente como resultado de la disfunción del injerto provocada por la recurrencia de la hepatitis C, en la cohorte estadounidense²⁴⁵.

Aún así, las recomendaciones en cuanto a profilaxis de infecciones y vacunaciones en el período post-trasplante para los pacientes VIH no difieren de las que se aplican a los pacientes sin infección VIH²⁹⁹.

7.6.- Complicaciones quirúrgicas:

Hay grupos que han descrito tasas similares de complicaciones quirúrgicas, tanto vasculares como biliares, entre pacientes infectados por VIH y no infectados.³⁰¹ Sin embargo, otros grupos han descrito una mayor incidencia de complicaciones vasculares arteriales^{302,303}. Recientemente, un estudio multicéntrico italiano ha reportado tasas elevadas de re-intervención quirúrgica, que además tenían un impacto negativo en la supervivencia³⁰⁴.

7.7.- Retrasplante hepático en pacientes con infección VIH:

Un estudio multicéntrico³⁰⁵ describió los resultados de 37 pacientes VIH retrasplantados (89% coinfectados VHC). Las principales indicaciones para el mismo fueron: complicaciones vasculares (35%), disfunción primaria del injerto (22%), rechazo (19%) y recurrencia de la hepatitis C (13%). Los resultados fueron claramente inferiores en el caso de pacientes con viremia VHC detectable (39% de supervivencia a 1 año) en comparación con pacientes con VHC indetectable (80% de supervivencia a 1 año). De hecho, la replicación activa de VHC fue el único factor asociado independientemente con mortalidad.

El grupo español³⁰⁶ ha descrito los resultados de 14 pacientes VIH retrasplantados, frente a una cohorte pareada de 157 pacientes no VIH. El grupo de pacientes VIH mostró una supervivencia inferior (42% frente a 64%) a 3 años, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La supervivencia sólo fue aceptable en el caso de pacientes con RNA de VHC indetectable (80% vs 72%). En el caso de pacientes coinfectados con RNA VHC detectable, la supervivencia fue nefasta (22% vs 65%). En ambos estudios, la causa principal de muerte fue la hepatitis C recurrente. Hay que tener en cuenta que ambos estudios fueron realizados previamente al uso extendido de los AAD para el tratamiento de la hepatitis C. No se dispone de datos de pacientes VIH que hayan precisado un retrasplante en la era AAD.

8. CONCLUSIONES

Las enfermedades hepáticas son una importante causa de morbi-mortalidad en los pacientes infectados por VIH, siendo la coinfección VIH/VHC la que ha cobrado mayor protagonismo en nuestro medio, tanto por su elevada frecuencia como por su curso clínico agresivo. Así, estos pacientes han ido accediendo al trasplante hepático y se ha ido progresando en su manejo. En las últimas dos décadas hemos asistido a cambios revolucionarios en el tratamiento tanto de la infección por VIH, como de la infección por VHC. Con la aparición de fármacos antirretrovirales potentes se ha aumentado significativamente la supervivencia de pacientes con infección VIH, ya que han disminuido las muertes relacionadas con eventos de SIDA. De la misma forma, con la aparición de agentes antivirales directos para el tratamiento de la hepatitis C, están sucediendo cambios importantes en el manejo de la misma, ya que las tasas de respuesta viral en pacientes coinfectados VIH/VHC se han equiparado a las de los pacientes mono infectados por VHC. Así, los nuevos agentes farmacológicos están cambiando paradigmas en cuanto a la mayor agresividad de la hepatitis C en pacientes coinfectados VIH/VHC. Estos nuevos tratamientos están impactando de forma muy importante en el ámbito del trasplante hepático, que ha progresado de forma importante en los últimos años, pudiendo beneficiar a un mayor número de pacientes con infección VIH.

HIPÓTESIS

- 1) La infección por VIH no supone una contraindicación al trasplante hepático, con resultados equiparables a los obtenidos en pacientes no infectados por el VIH, a menos a corto plazo.
- 2) Con la introducción de las terapias libres de interferón, los resultados del trasplante hepático en pacientes coinfectados son similares a los observados en monoinfectados como consecuencia de la erradicación del VHC en la misma proporción de pacientes y la desaparición de la hepatitis C recurrente.
- 3) Los pacientes con infección VIH presentan una elevada tasa de complicaciones metabólicas y cardiovasculares post-trasplante, debido al efecto combinado del VIH, la medicación antirretroviral y la inmunosupresora sobre la incidencia de los factores de riesgo cardiovascular.

OBJETIVOS

- OBJETIVOS PRINCIPALES:

(1) En el grupo de pacientes VIH sometidos a trasplante hepático en nuestro centro:

- a) Describir las características demográficas y virológicas, así como las distintas indicaciones del trasplante
- b) Describir los resultados del trasplante hepático en términos de supervivencia, e incidencia de complicaciones de distinta índole
- c) Analizar los resultados post-trasplante en dos cohortes temporales

(2) En el grupo de pacientes coinfectados VIH/VHC sometidos a trasplante hepático en nuestro centro:

- a) Comparar la evolución post-trasplante de pacientes trasplantados mono-infectados VHC frente a pacientes coinfectados VIH/VHC, con particular atención a la recurrencia de la hepatitis C y el tratamiento antiviral
- b) Identificar los factores de riesgo que influyen en la recurrencia de la hepatitis C y en la supervivencia post-trasplante hepático en pacientes con coinfección VIH/VHC

- OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- (3) Describir las características del hepatocarcinoma en pacientes con infección VIH, tanto antes como después del trasplante, en la población VIH, y comparar las mismas con la población no infectada por VIH
- (4) Analizar los eventos cardiovasculares y neoplasias *de novo* en la población VIH sometida a trasplante hepático, y comparar los mismos con los detectados en la población no infectada por VIH

METODOLOGÍA

Se trata de un trabajo de investigación de carácter observacional, y por tanto, no intervencionista. Se ha realizado de forma retrospectiva, seleccionando a los pacientes de una base de datos mantenida de forma prospectiva, y se han revisado las historias clínicas de los pacientes objeto del estudio.

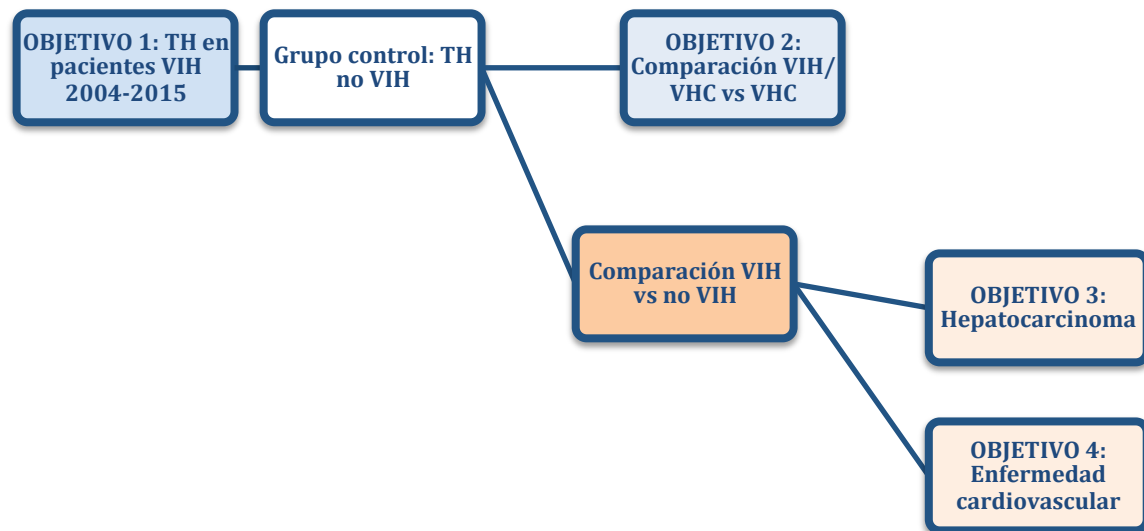
Se han incluido todos los pacientes con infección VIH trasplantados hepáticos en nuestro centro (Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia), desde junio 2004 (primer trasplante realizado en un paciente con infección VIH) hasta noviembre 2015. Así, el período de estudio comprende un período de 10 años.

Se han obtenido los datos clínicos, analíticos e histológicos de dichos pacientes mediante la revisión de historias clínicas, incluidas las variables del período pre-trasplante y del post-trasplante, hasta octubre 2019, por lo que todos los pacientes han tenido un seguimiento mínimo de 4 años post-trasplante, a excepción de aquellos que han fallecido con anterioridad.

Todos los pacientes trasplantados hepáticos con infección VIH fueron apareados con pacientes sin infección por VIH, en una relación 1:2 (VIH : no VIH), por sexo, edad (\pm 10 años), fecha de trasplante hepático (\pm 6 meses), indicación de trasplante, incluyendo presencia de hepatocarcinoma, y puntuación en las escalas de Child-Pugh y MELD en el TH, siempre que fuese posible. Se excluyeron aquellos pacientes sometidos a retrasplante hepático o a trasplante doble hepato-renal. Se valoró la posibilidad de realizar otro tipo de apareamiento, como un *propensity score*, pero el elevado número de variables basales por las que aparear, junto con el limitado número de pacientes existentes en el registro de pacientes trasplantados de nuestro centro, hizo que no fuera la técnica ideal en este caso.

Para el **objetivo principal 1** se analizaron el total de 46 pacientes trasplantados con infección VIH en el periodo de estudio. Para el **objetivo principal 2** se incluyeron los pacientes trasplantados con coinfección VIH/VHC y RNA VHC positivos, apareados con 2 controles con cirrosis VHC mono infectados. Para los **objetivos secundarios** se incluyeron a todos los pacientes con TH e

infección VIH, apareados con 2 controles por edad, sexo, MELD y etiología cuando fue posible. En el diagrama de flujo quedan reflejadas las poblaciones de análisis para cada uno de los objetivos.



- Datos recogidos:

- *Datos demográficos del paciente:* edad, sexo
- *Datos del pre-trasplante:* indicación de TH, escalas de Child-Pugh y MELD (Model for End-Stage Liver Disease) en el TH, presencia de hepatocarcinoma (CHC): características radiológicas, histológicas, tratamientos aplicados etc, índice de masa corporal (IMC), función renal, datos clínicos relacionados con la hepatopatía pre-TH y datos analíticos.
- *Datos referentes a la infección VIH:* recuento de CD4 (cifra nadir, cifra a la inclusión en LE, última determinación pre-TH, determinaciones periódicas post-TH), infecciones oportunistas pre-TH, tratamiento TARGA
- *Datos del donante:* edad, sexo, presencia de esteatosis y/o comorbilidades, serología CMV, serología VHB (antiHBc), tipo de injerto

- *Datos de la cirugía del trasplante:* tiempo de isquemia, incidencias durante la cirugía, presencia de síndrome de reperfusión
- *Datos bioquímicos:* Creatinina, aspartato aminotransferasa (AST), alanino aminotransferasa (ALT), gamma glutamil transpeptidasa (GGT), fosfatasa alcalina (FA), Bilirrubina, Creatinina, Índice de Quick o Tasa de Protrombina al 15º día, 1º, 3º, 6º mes y 1º, 2º, 3º y 5º año del TH
- *Datos microbiológicos:* carga viral VHC (pre-TH, 1º mes, 6º mes, 1º, 2º, 3º y 5º año del TH, o hasta la obtención de respuesta viral sostenida), carga viral VIH (pre-TH, 1º mes, 6º mes, y 1º, 2º, 3º y 5º año del TH), carga viral CMV (pre-TH, 1º mes, 6º mes, y 1º, 2º, 3º y 5º año del TH)
- *Datos de la evolución post-trasplante:* tipo de inmunosupresión, infecciones, rechazo
 - Evolución de la fibrosis: se han recogido los resultados de las biopsias anuales de protocolo y las realizadas por indicación clínica. Desde la disponibilidad de elastografía de transición (Fibroscán®) se han recopilado los datos indirectos de fibrosis calculados a partir de la rigidez hepática.
 - *Hepatocarcinoma:* número y tamaño de nódulos tumorales y niveles de AFP previo al trasplante, datos histológicos del explante y datos sobre la recurrencia post-trasplante
 - *Tratamiento antiviral post-TH:* se ha recogido si el paciente ha recibido tratamiento anti-VHC, el tipo de tratamiento, si alcanza RVS, eventos adversos e interacciones medicamentosas.

- Metodología clínica:

La metodología seguida en relación con el proceso clínico, es aquella utilizada en la práctica clínica habitual en estos casos, descrita a continuación:

Todos los pacientes VIH fueron evaluados por la Unidad de Enfermedades Infecciosas de nuestro hospital previo al trasplante y tras el mismo. Se incluyeron en lista de espera de trasplante hepático sólo aquellos pacientes que dispusieran de carga viral VIH indetectable o clara posibilidad de tratamiento TARGA eficaz post-TH, así como infección VIH controlada, de acuerdo a los criterios utilizados a nivel nacional²³⁴. El tratamiento TARGA post-TH fue determinado por la Unidad de Infecciosas y se reintrodujo a partir del 3-7º día post-TH en la mayoría de los casos. Se evitaron fármacos antirretrovirales que presenten interacciones con los fármacos inmunosupresores (inhibidores de la calcineurina, fundamentalmente).

Además de a la situación inmunológica, se prestó también especial atención al estado nutricional en los pacientes con infección VIH y candidatos a un trasplante hepático, midiendo el IMC. Todos ellos son evaluados por el Servicio de Endocrinología y Nutrición de nuestro Hospital.

Los pacientes con antecedentes de uso de drogas por vía parenteral (UDVP) o historia de consumo de alcohol son evaluados por el servicio de Psiquiatría para confirmar la deshabituación.

En general, la inmunosupresión inicial consistió la mayor parte de las veces en doble terapia con un anticalcineurínico (ciclosporina o tacrolimus) y prednisona en pauta descendente o micofenolato de mofetil. En aquellos pacientes con insuficiencia renal pre- o peri-trasplante, se utilizó basiliximab como terapia de inducción en los días 0 y 4 post-TH, junto con micofenolato y prednisona, retrasando la introducción del inhibidor de la calcineurina. En algunos casos, de persistencia de la insuficiencia renal y sospecha de nefrotoxicidad, se introdujo un inhibidor de m-TOR (everolimus o sirolimus), que permita la reducción o retirada del inhibidor de la calcineurina. En caso de neurotoxicidad grave, se retira el anticalcineurínico y se utilizaron fármacos inhibidores de m-TOR.

En el período post-trasplante se inició tratamiento profiláctico con Nistatina tópica oral y Norfloxacino tanto en mono como coinfectados.

Todos los pacientes trasplantados por cirrosis por VHB recibieron profilaxis con gammaglobulina anti-VHB según el protocolo de nuestro hospital: 10.000 UI intravenosa en el momento de la hepatectomía, seguidas de 5.000 UI/día durante los 6 primeros días, 5.000 UI/semana la segunda, tercera y cuarta semanas y posteriormente 2.000 UI/mes. Desde 2017, el protocolo ha sido modificado y se utilizan dosis menores de gammaglobulina: 2.000 UI en fase anhepática, y posteriormente de forma diaria durante la primera semana, y luego una vez al mes de forma indefinida.

En los pacientes con serología CMV negativa que recibieron un órgano proveniente de un donante con serología CMV positivo se administró profilaxis con ganciclovir intravenoso durante 7 días, seguido de valganciclovir oral durante 3 meses.

Los pacientes que desarrollan rechazo agudo moderado-grave (clasificación de Banff) confirmados mediante biopsia hepática son tratados con bolos de esteroides (1 gramo de metilprednisolona al día durante 3 días consecutivos). Los rechazos leves y algunos moderados se trataron aumentando las dosis de inmunosupresores.

En todos los pacientes con hepatitis C está indicado el tratamiento antiviral post-trasplante con el fin de erradicar la infección. Antes de la llegada de los AAD, se indicaba el tratamiento antiviral con interferón pegilado y ribavirina si la fibrosis es igual o mayor de 1 en la biopsia hepática y la actividad histológica inflamatoria moderada o grave. Se valoraba la presencia o ausencia de contraindicaciones al mismo así como el consentimiento del paciente. Se utilizó como tratamiento peg-interferón alfa 2a o b + ribavirina ajustada a peso (15 mg/kg/día). En todos los pacientes se intentó administrar dosis plenas de inicio y en caso de toxicidad hematológica durante el tratamiento se administró filgastrim y/o eritropoyetina. A partir de 2012, con la llegada de los primeros AAD, los inhibidores de la proteasa de primera generación, el Telaprevir y Boceprevir, se empezó a utilizar estos regímenes para tratamiento de la hepatitis C recurrente. Posteriormente, a lo largo de 2013 por programas de uso compasivo, y sobre todo

en 2014 y 2015 con la comercialización y llegada al mercado de nuevos AAD, se ha extendido el uso de diferentes regímenes libres de interferón para el tratamiento de la hepatitis C recurrente. En la actualidad, todos los pacientes reciben tratamiento antiviral con AAD post-trasplante, si no lo han recibido antes del mismo o si no habían logrado alcanzar RVS, independientemente de la evolución histológica.

- Definiciones clínicas:

- Fibrosis rápida post-TH: Fibrosis 2 o más (escala de METAVIR) antes del primer año post-TH
- Respuesta Viral Sostenida (RVS): carga viral VHC indetectable tras la finalización o interrupción del tratamiento antiviral, 12 semanas tras un tratamiento con agentes antivirales directos, o 24 semanas tras un tratamiento basado en interferón. La RVS supone la curación de la infección por VHC.
- Hipertensión arterial (HTA): Presión sanguínea sistólica > 140 mmHg y/o presión diastólica > 90 mmHg en al menos 3 determinaciones consecutivas, o la necesidad de tratamiento antihipertensivo, de acuerdo con los criterios de la OMS
- Diabetes mellitus (DM): glucemia en ayunas > 126 mg/dL o > 200 mg/dL en cualquier otro momento del día, en 3 determinaciones consecutivas, o la necesidad de tratamiento antidiabético
- Dislipemia (DL): Colesterol total en ayunas > 200 mg/dL y/o niveles de triglicéridos > 150 mg/dL en 3 determinaciones consecutivas, o la necesidad de tratamiento hipolipemiente

- Insuficiencia renal crónica (IRC): tasa de filtrado glomerular estimada < 60 ml/min, de acuerdo con la ecuación del Chronic Kidney Disease–Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), durante al menos 3 meses
- Evento cardiovascular:
 - Arritmia cardíaca, en ausencia de sepsis o fallo multiorgánico
 - Cardiopatía isquémica
 - Ictus isquémico o hemorrágico
 - Arteriopatía periférica
 - Tromboembolismo pulmonar

- Principios éticos:

El presente estudio se ha realizado de acuerdo a las normas de Buena Práctica Clínica (BPC), de acuerdo con las directrices de Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH) de 1995; y conforme a los principios éticos de la Declaración de Helsinki.

El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) de nuestro centro, el Instituto Sanitario de Investigación La Fe (Protocolo VIN-INM-2014-01). Se ha respetado la Ley Orgánica de Protección de Datos 15/1999.

- Análisis estadístico:

Para realizar el análisis estadístico se ha utilizado el programa Stata versión 13 y el programa R.

La descripción de los datos se realizó de la siguiente forma: las variables cualitativas se expresan como frecuencias, y las variables cuantitativas con su media, mediana y rango. Las variables categóricas se han comparado mediante el

test de chi-cuadrado y las variables continuas se compararán mediante el test t de student, y si éstas no se ajustan a la normalidad, mediante el test U de Mann-Whitney. Se considera estadísticamente significativo un valor de $p \leq 0.05$.

El análisis de los factores asociados a las variables resultado (desarrollo de hepatitis C recurrente) se realizó mediante una regresión logística bayesiana, ya que el número de pacientes incluido era insuficiente para realizar una regresión logística “clásica”. Dado la ausencia de p-valores de la estadística bayesiana, los resultados se interpretan utilizando el *odds ratio* (OR) y los intervalos de credibilidad asociados. Adicionalmente, se expresa la probabilidad de las distribuciones a posteriori de los efectos estimados.

El análisis de la supervivencia se ha realizado mediante el método de Kaplan-Meier, y se han comparado los distintos grupos mediante el test de log-rank (prueba de Mantel-Haenszel). Para analizar los factores asociados a la supervivencia se ajustó un modelo de regresión de Cox penalizado mediante Elastic Net, para seleccionar los factores más asociados a la mortalidad. Como paso confirmatorio, se ajustó un modelo de Cox con los factores seleccionados por Elastic Net.

RESULTADOS

A) Descripción de la población VIH antes y después del trasplante:

a. Características generales y demográficas:

En el período de estudio (junio 2004 – noviembre 2015) se han realizado 46 trasplantes hepáticos en pacientes con infección por VIH. Las características principales de los pacientes con infección VIH sometidos a trasplante hepático se encuentran resumidas en la tabla 1.

Tabla 1.- Características basales de pacientes VIH sometidos a trasplante hepático en Hospital La Fe

Característica	N total = 46
Sexo (Hombres) (N, %)	39 (85%)
Edad (media, rango)	47 (33-60)
IMC (media, rango)	24,3 (16,4 – 36)
Modo de adquisición del VIH (N, %)	- UDVP: 33 (72%) - Transfusiones: 5 (11%) - Sexual: 2 (4%) - Desconocido: 6 (13%)
CD4 nadir (media, rango)	180 / mm ³ (11 – 371 / mm ³)
CD4 inclusión LE (media, rango)	374 / mm ³ (63 – 1114 / mm ³)
CD4 en el TH (media, rango)	347 / mm ³ (58-1100 / mm ³)
CV VIH pre-TH detectable (N, %)	4 (9%)
Infecciones oportunistas pre-TH (N, %)	16 (35%)
Child-Pugh inclusión LE (mediana, IQR)	B-9 (4)
Child-Pugh en el TH (mediana, IQR)	B-9 (3)
MELD inclusión LE (mediana, IQR)	17 (5)
MELD en el TH (mediana, IQR)	19 (10)

IMC: Índice de Masa Corporal; LE: Lista de Espera; TH: Trasplante Hepático

La mayoría de los pacientes VIH son hombres (85%, n=39). La edad media al trasplante fue de 47 años (rango 33-60 años) (ver figura 1). El índice de masa corporal (IMC) medio de la población VIH antes del trasplante hepático fue de 24,3 (rango 16,4 – 36). Sólo un 13% de los pacientes (n=6) eran de bajo peso (IMC<19), mientras que un 11% (n=5) eran obesos (IMC>30) (ver figura 2).

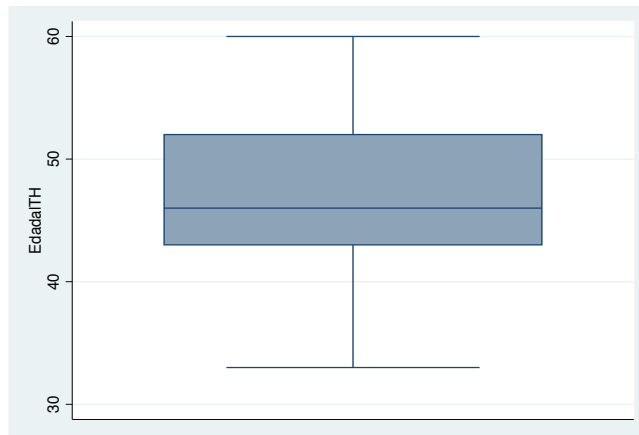


Figura 1.- Distribución de la edad previa al Trasplante Hepático en pacientes con infección VIH

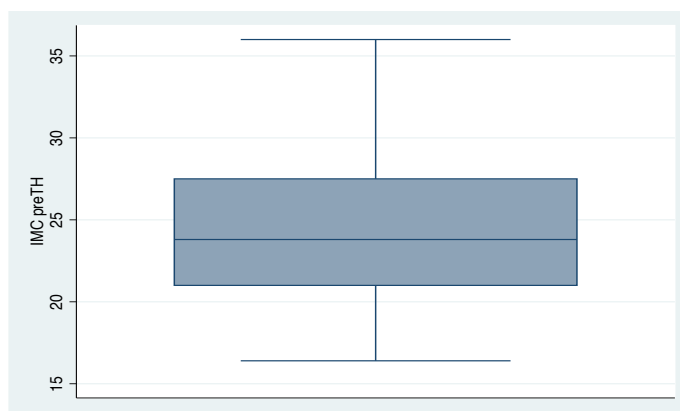


Figura 2.- Distribución del Índice de Masa Corporal (IMC) antes del trasplante en pacientes VIH

b. Características VIH pre-trasplante:

La mayor parte de los pacientes habían adquirido la infección por haber sido usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP), en un 72% de los casos (n=33), seguida de 11% (n=5) de adquisición post-transfusional (80% con hemofilia) y 4% de los casos (n=2) por vía sexual. En un 13% (n=6) de los casos no se conocía el modo de transmisión de la infección por VIH.

En cuanto a las características de la infección por VIH previas al trasplante, la mayoría de los pacientes (70%) nunca habían presentado infecciones oportunistas, mientras que 11 pacientes (30%) sí habían presentado alguna infección oportunista. Hubo ocho casos (17% del total) de infección tuberculosa, uno de neumonía por *P.jirovecii* y otros 7 (15% del total) habían presentado otras infecciones (infección por el virus del herpes simple tipo 1, sífilis, toxoplasmosis

cerebral, criptococosis meníngea e infección por *Rhodococcus*). El recuento medio de células CD4+ nadir fue de 180 (rango 11-371).

Todos los pacientes incluidos en lista de espera estaban bajo tratamiento antirretroviral combinado previo al trasplante. El 50% de los pacientes estaban en tratamiento con un inhibidor de la proteasa y el 85% con algún ITIAN. Los fármacos utilizados con mayor frecuencia fueron: tenofovir (n=30), emtricitabina (n=23), lamivudina (n=15), raltegravir (n=9), y ritonavir, (n=11).

Todos los pacientes a excepción de cuatro de ellos presentaron ARN del VIH indetectable antes del trasplante. Así, la carga viral media de VIH previa al trasplante fue mínima: 11,9 UI/mL (0-279 UI/mL). La media de células CD4+ en el momento de la inclusión en lista de espera (LE) de TH fue de 374 mm³ (63 – 1114 / mm³), valores muy similares a los presentes en el momento del trasplante, que fueron de 347 mm³ (rango 58-1100 / mm³). Se incluyeron tres pacientes con recuentos de CD4+ inferior a 100 / mm³.

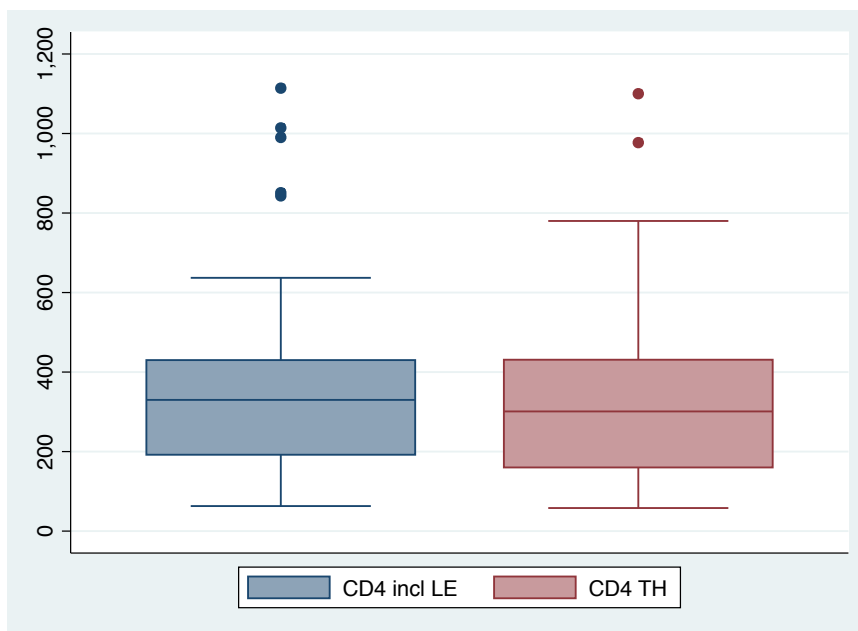


Figura 3.- Distribución del recuento de células CD4+ en el momento de la inclusión en lista de espera y en el momento del trasplante. LE: Lista de Espera; TH: Trasplante Hepático

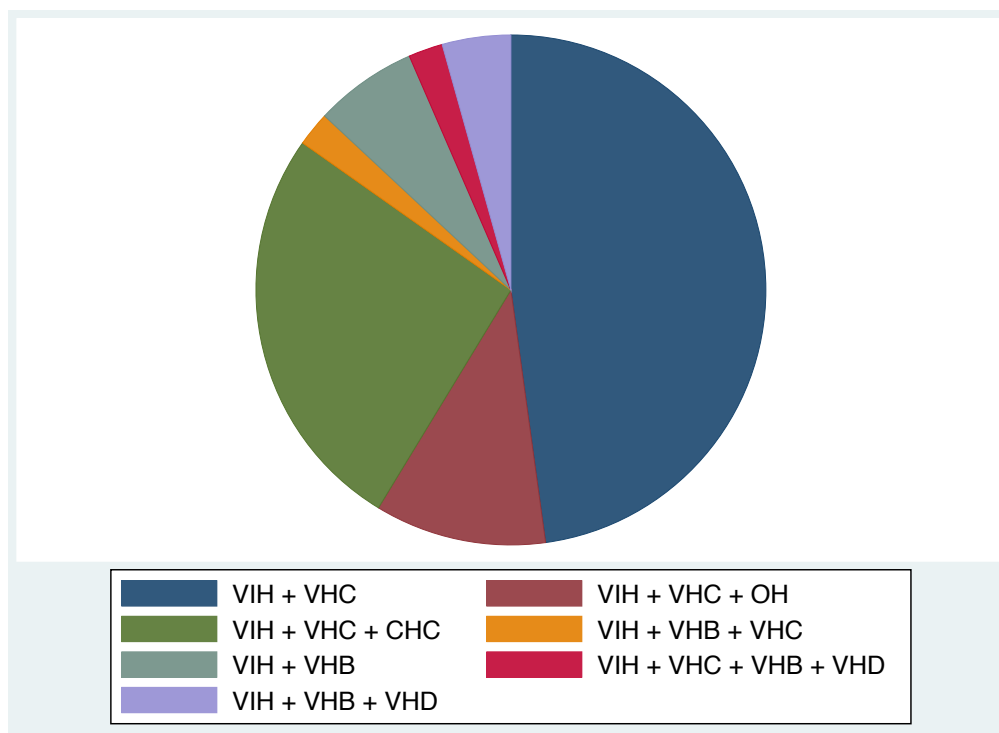
c. Características de la hepatopatía pre-trasplante e indicaciones de trasplante hepático:

i. Indicaciones de trasplante hepático:

La distribución de indicaciones de trasplante hepático puede consultarse en la figura 4. La indicación más frecuente de trasplante hepático fue la cirrosis hepática secundaria a hepatitis crónica C. De los 46 pacientes VIH sometidos a trasplante hepático en el periodo de estudio, el 87% (n=40) tenían serología positiva para VHC, aunque de éstos solo 29 pacientes (63% del total de la cohorte) tenían ARN del VHC detectable en el momento del trasplante.

El 26% de los pacientes (n=12) presentaba un CHC injertado, asentado en todos los casos sobre una cirrosis VIH/VHC, como indicación de trasplante hepático. Todos los pacientes excepto uno presentaban un solo nódulo de CHC, mientras que el paciente restante presentaba dos nódulos tumorales. El diámetro medio del nódulo mayor fue de 30 mm (rango 15-50). La mayor parte de los pacientes (60%) recibió tratamiento locorregional para el CHC en LE de TH (quimioembolización transarterial en su mayoría). Las cifras de alfa-fetoproteína (AFP) en el momento del trasplante no se encontraban muy elevadas (mediana 8,5 ng/mL, rango 2,9 - 55 ng/mL).

Siete pacientes (15% del total) presentaban cirrosis hepática secundaria a hepatitis B crónica como indicación principal al trasplante, con coinfección delta en tres casos (6,5%). Uno de estos pacientes con hepatitis B crónica fue trasplantado de forma urgente por presentar una reactivación viral B que le condujo a un fallo hepático fulminante, secundario a un cambio de régimen antirretroviral en el que se eliminaron dos fármacos activos contra el VHB (tenofovir y lamivudina) de forma accidental al cambiar su régimen TARGA debido a lipodistrofia facial. Tres pacientes presentaban coinfección triple VIH/VHB/VHC, dos de ellos con viremia del VHC positiva previo al trasplante, y el otro con viremia negativa (negativización espontánea).



Indicación de TH	N	%
Hepatitis C	22 (*17)	45,7%
Hepatitis C + alcohol	5 (*4)	10,9%
Hepatocarcinoma sobre hepatitis C	12 (*7)	26,1%
Hepatitis B y C	1 (*1)	4,3%
Hepatitis B	3	6,5%
Hepatitis B y delta	3	6,5%
TOTAL	46	100%

Figura 4.- Distribución de las distintas indicaciones de trasplante hepático en los pacientes con infección VIH

(*) Número de pacientes con RNA VHC positivo en el momento del trasplante

Además, el 52% de los pacientes tenían historia de consumo de alcohol en el pasado, como cofactor en la etiopatogenia de la cirrosis.

ii. Historia natural de la hepatopatía y descompensaciones:

Casi todos los pacientes habían presentado descompensaciones hepáticas antes del trasplante: ascitis en la mayor parte de los casos (76%), seguida de encefalopatía hepática (53%) y hemorragia digestiva por rotura de varices esofágicas (27% de los casos). Además, un 29% de los pacientes había presentado al menos un episodio de peritonitis bacteriana espontánea (PBE).

En el momento de la inclusión en LE de TH, la escala de Child-Pugh media era de B-9 puntos (rango 5-13), mientras que la media de la escala de MELD era de 17 puntos (rango 7-33). En el momento del TH, ambas escalas mostraban tendencia al aumento: Child-Pugh B-9 (rango 5-15), MELD 19 puntos (rango 7-40). Ver tabla 1.

iii. Lista de espera de TH:

Durante el período de estudio, se incluyeron en LE de TH en nuestro centro 57 pacientes con infección VIH, de los cuales 46 se trasplantaron y 11 no. La mortalidad en LE fue del 6,5% (n=3). Hubo 5 pacientes excluidos de la LE por mejoría de función hepática, 4 de ellos tras tratamiento antiviral con agentes antivirales directos frente al VHC y otro tras colocación de TIPS por ascitis refractaria. Finalmente, hubo 3 pacientes excluidos por progresión de hepatocarcinoma (“drop-out”).

La mediana del tiempo de espera desde la inclusión en lista hasta el TH fue de 20 semanas (rango 0,7 – 85,4 semanas).

d. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular pre-TH:

La mayor parte de los pacientes VIH que se trasplantaron en el periodo de estudio eran fumadores (59%, n=27), o ex-fumadores (15%, n=7). El resto de factores de riesgo cardiovascular “clásicos” no fueron especialmente prevalentes en esta población antes del trasplante: 22% de pacientes diabéticos, 9% hipertensos, 9% dislipémicos, y un 11% con insuficiencia renal crónica (TFG < 60 ml/min) previa al trasplante. Dos pacientes habían presentado un evento cardiovascular antes del trasplante (los dos accidentes cerebrovasculares isquémicos).

Tabla 2 .- Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular antes del trasplante en pacientes VIH

N total = 46	
Hipertensión arterial (n, %)	4 (9%)
Diabetes (n, %)	10 (22%)
Dislipemia (n, %)	4 (9%)
Tabaquismo (n, %)	Activo: 27 (59%) Ex-tabaquismo: 7 (15%)
Consumo de alcohol (n, %) - Grado	24 (52%) - Leve: 20% - Moderado: 65% - Severo: 15%
Insuficiencia renal crónica (n, %)	5 (11%)
Historia personal de evento cardiovascular (n, %)	2 (4%)

e. Características de la hepatitis C en pacientes coinfectados:

El genotipo del VHC estaba disponible en 39 de los 40 pacientes anti-VHC+. El genotipo predominante fue el 4 en un tercio de los pacientes (33%, n=13), seguido del 1b (23%, n=9) y del 3 (21%, n=8).

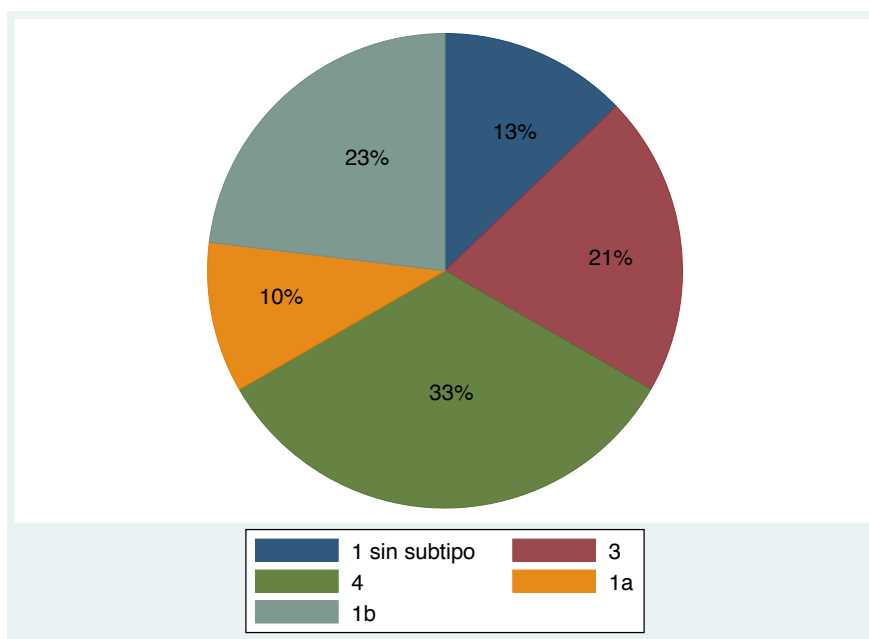


Figura 5 .- Distribución de genotipos VHC en pacientes con coinfección VIH/VHC

Algo más de la mitad de los casos (N=24, 59%), había recibido tratamiento antiviral previo al trasplante, basado en interferón en todos los casos, y en cinco de ellos con triple terapia con inhibidores de la proteasa de primera generación (boceprevir /telaprevir). Además, seis pacientes recibieron tratamiento antiviral estando en LE de TH, de los cuales cuatro fueron re-tratamientos. De estos pacientes tratados en LE, cinco de ellos lo fueron con agentes antivirales directos (AAD), y el restante con interferón pegilado y ribavirina. Del total de los pacientes que recibieron tratamiento previo al trasplante y/o en lista de espera (N=26), sólo el 27% (n=7) alcanzó RVS antes del trasplante.

La carga viral de VHC media el día del trasplante en los 29 pacientes coinfectados VIH/VHC con viremia positiva fue de 573.659 UI/mL (rango 4.198 – 4.184.000 UI/mL).

f. Datos del donante y de la intervención quirúrgica:

La edad media de los donantes fue relativamente joven, de 49 años (rango 16-76), siendo hombres en su mayoría (59%). La mayor parte de los donantes fueron por muerte encefálica, excepto en un caso en que la donación fue tras muerte por parada cardíaca (Maastricht III). Dos de los pacientes recibieron un injerto parcial o *split*, mientras que el resto recibió un injerto hepático entero. Casi un tercio de los donantes (29%) presentaba esteatosis hepática. De entre las comorbilidades padecidas por los donantes destacan: 47% HTA, 26% diabetes y 16% dislipemia. Además, el 23% de los donantes tenía un anti-HBc positivo. En la tabla 3 pueden consultarse los datos del donante.

El tiempo de isquemia total medio fue de 352 minutos (rango 170-760 minutos), con un tiempo de isquemia fría medio de 283 minutos (rango 135-565 minutos), y un tiempo de isquemia caliente medio de 45 minutos (rango 20-80 minutos).

Tabla 3.- Datos del donante	
Edad (años) (media, rango)	49 (16 – 76)
Sexo (hombres) (N, %)	51 (59%)
Tipo de donante (N, %)	- Muerte cerebral: 45 (98%) - Asistolia: 1 (2%)
Tipo de injerto (N, %)	- Entero: 44 (96%) - Parcial /"split": 2 (4%)
Esteatosis (N, %)	13 (29%) - Leve: 59% - Moderada: 42%
HTA (N, %)	18 (47%)
DM (N, %)	10 (26%)
DL (N, %)	6 (16%)
AntiHBc + (N, %)	10 (23%)
CMV IgG+ (N, %)	31 (72%)

g. Resultados post-trasplante:

i. Supervivencia y causas de muerte:

El seguimiento medio de los pacientes con infección VIH ha sido de 5,6 años, con un rango de 0 a 13 años. En la figura 6 se puede observar el estado de los pacientes en el último seguimiento.

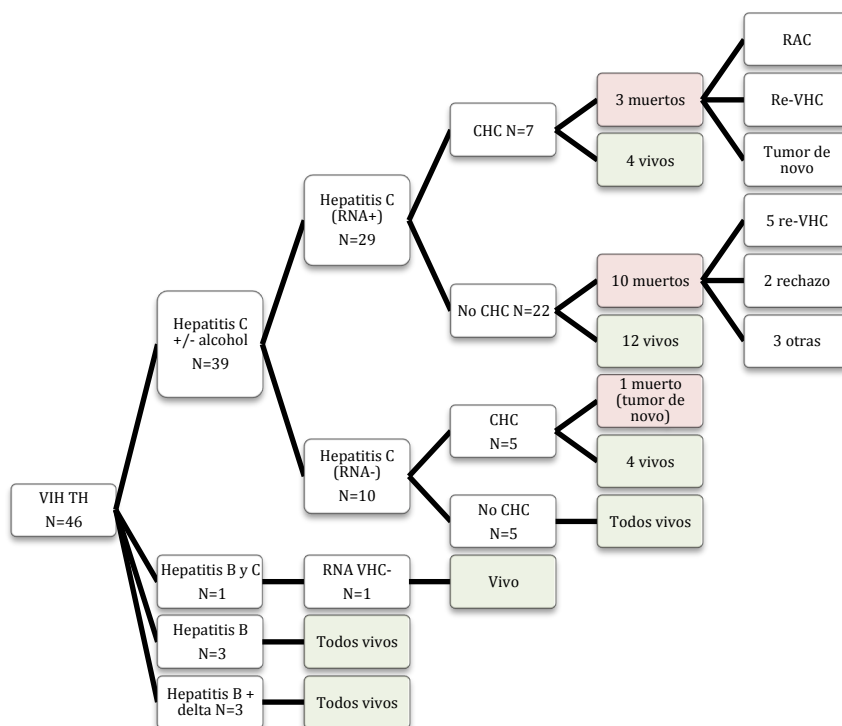


Figura 6.- Resultados de los pacientes VIH en función de su etiología

Catorce pacientes con infección VIH (30%) han fallecido a lo largo del seguimiento. En la mayoría de los casos (n=6, 43%) la causa de la muerte fue la hepatitis C recurrente, antes de la llegada de los AAD para el tratamiento de la hepatitis C. Tres pacientes fallecieron a causa de un rechazo celular refractario a tratamiento médico. Un paciente falleció a causa de una sepsis con fallo multiorgánico casi 10 años tras el trasplante. Por último, dos pacientes fallecieron a causa de un tumor *de novo*, otro por un colangiocarcinoma intrahepático que probablemente ya existía pre-trasplante aunque no había sido correctamente identificado, y el paciente restante falleció por causa desconocida (pérdida de seguimiento, abandono de medicación).

Paciente	Indicación de TH	Fecha TH	CD4 TH	Tiempo TH - exitus (semanas)	Causa éxitus
1	Cirrosis VHC + CHC	04/2004	335	44	Rechazo
2	Cirrosis VHC	08/2005	333	34	Hepatitis C recurrente: HCF
3	Cirrosis VHC	05/2006	450	370	Rechazo
4	Cirrosis VHC	08/2006	192	139	Hepatitis C recurrente: HCF
5	Cirrosis VHC	09/2007	281	46	Rechazo
6	Cirrosis VHC + CHC	11/2007	233	389	Hepatitis C recurrente
7	Cirrosis VHC	03/2009	90	24	Hepatitis C recurrente: HCF
8	Cirrosis VHC	12/2009	780	73	Hepatitis C recurrente
9	Cirrosis VHC	02/2010	100	502	Sepsis
10	Cirrosis VHC + CHC	10/2010	1100	130	Tumor <i>de novo</i>
11	Cirrosis VHC	09/2010	305	110	Desconocido
12	Cirrosis VHC + alcohol	11/2011	843	39	Hepatitis C recurrente: HCF
13	Cirrosis VHC	04/2015	120	224	Tumor <i>de novo</i>
14	Cirrosis VHC + CHC	02/2012	205	249	Tumor <i>de novo</i> vs recurrencia CCA

Tabla 4.- Características de pacientes VIH fallecidos durante el seguimiento.

HCF: Hepatitis colestásica fibrosante

La supervivencia global del grupo de pacientes VIH sometidos a trasplante hepático en nuestro centro ha sido de: 91% al primer año (IC 95% 0,78 - 0,97), 82% al tercer año (IC 95% 0,68 - 0,91) y 77% al quinto año (IC 95% 0,61 - 0,87).

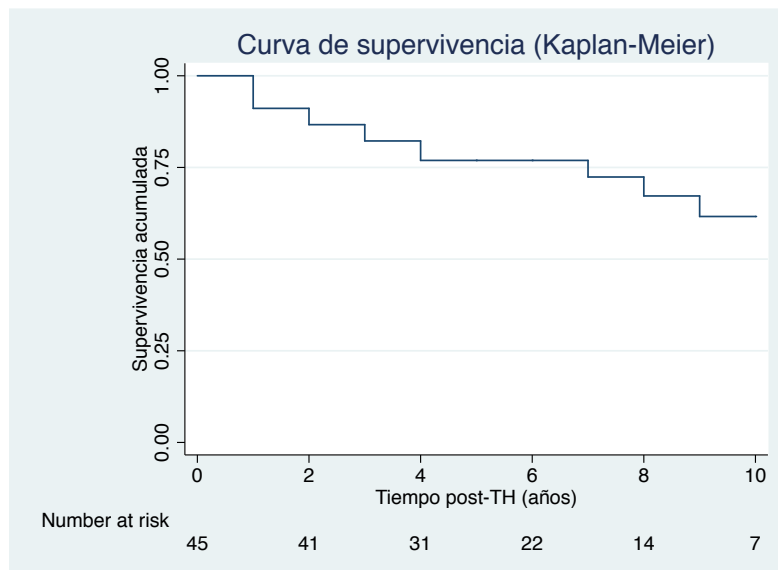


Figura 7.- Supervivencia de pacientes VIH trasplantados hepáticos, estimada por el método de Kaplan-Meier

En cuanto a la supervivencia en función de las distintas etiologías de la hepatopatía:

- Pacientes coinfectados VIH/VHC, con viremia VHC positiva en el momento del trasplante, con o sin CHC: 86% al primer año (IC 95% 0,66 - 0,94), 71% al tercer año (IC 95% 0,51 - 0,85), y 67% (IC 95% 0,47 - 0,82) al quinto año, frente a 100%, 100% y 92%, respectivamente, en el grupo control. Éste fue el grupo con peor supervivencia de entre todos los VIH y esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0,012$), como puede observarse en la figura 8.

- Hepatitis B con o sin coinfección por virus de la hepatitis delta: 100% (1, 3 y 5 años post-TH)

- Hepatocarcinoma: 92% al primer año (IC 95% 0,54 - 0,99), 83% al tercer año (IC 95% 0,48 - 0,95), y 75% (IC 95% 0,41 - 0,91) al quinto año .

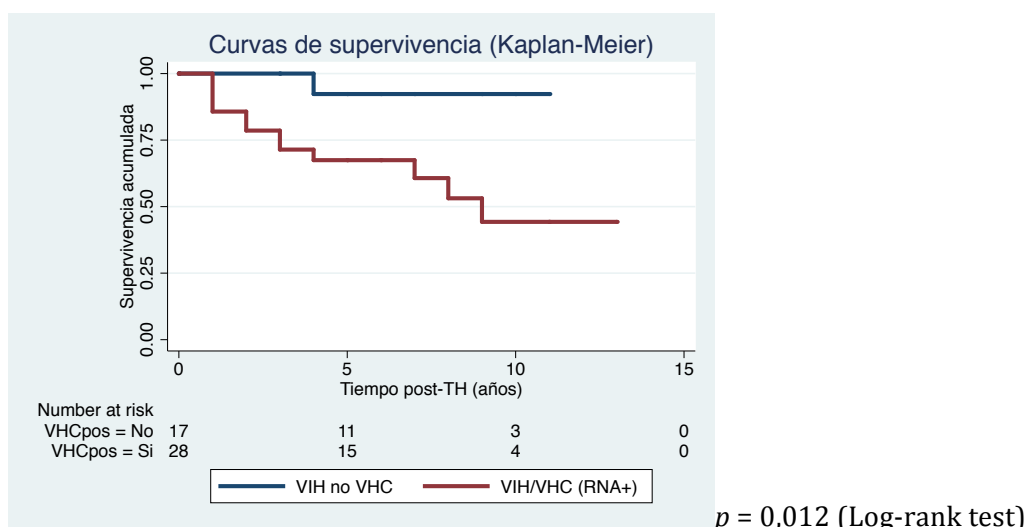


Figura 8.- Curvas de supervivencia de pacientes VIH/VHC (RNA+) frente al resto de pacientes VIH (método Kaplan-Meier)

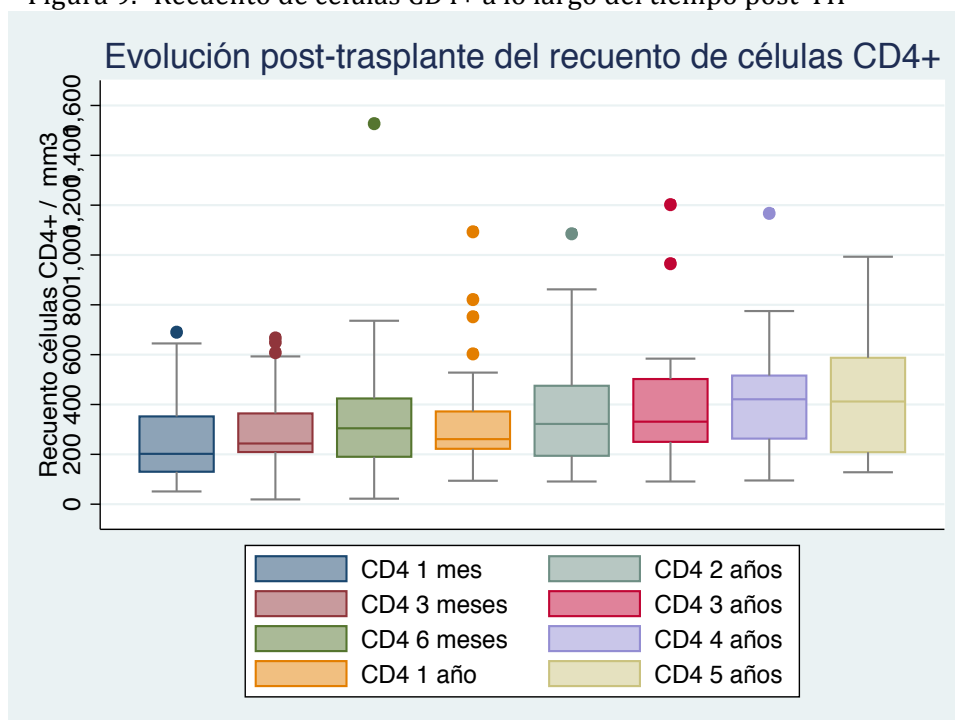
Sólo se han realizado dos retrasplantes hepáticos (ReTH) en la población VIH, los dos debido a trombosis de la arteria hepático. Uno de ellos fue de aparición precoz (7 días) y precisó un reTH urgente, y el otro fue debido a una trombosis de la arteria hepática de aparición tardía (2,5 años). Por tanto, no se ha realizado ningún reTH por hepatitis C recurrente ni por rechazo celular agudo ni crónico.

ii. Datos VIH post-TH:

El régimen antirretroviral se simplificó al máximo en el periodo post-trasplante, consistiendo en la mayor parte de los casos en dos ITIAN y un inhibidor de la integrasa (raltegravir en el 74% de los casos). Un 5% de los pacientes tenía un inhibidor de proteasa como parte de su TARGA, todos ellos trasplantados en la primera era. Los fármacos más empleados fueron: tenofovir (87%), raltegravir (74%), lamivudina (67%), y abacavir (54%).

El recuento medio de células CD4+ muestra una tendencia al aumento a lo largo del tiempo: desde 263 en el primer mes post-TH, hasta 406 en el 5º año post-TH. En la figura 9 se detalla la evolución de las células CD4+ durante el seguimiento post-trasplante.

Figura 9.- Recuento de células CD4+ a lo largo del tiempo post-TH



Recuento células CD4+	N	Mediana	Rango
CD4+ 1 mes	27	202	51-690
CD4+ 3 meses	34	244	19-667
CD4+ 6 meses	38	305	22-1527
CD4+ 1 año	39	261	94-1093
CD4+ 2 años	35	322	91-1085
CD4+ 3 años	24	331	91-1202
CD4+ 4 años	29	421	95-1167
CD4+ 5 años	20	427	128-993

iii. Inmunosupresión:

La inmunosupresión de inducción estuvo formada en algo más de la mitad de los casos (52%) por triple terapia, consistente en un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina en la mitad de los casos, y tacrolimus en la otra mitad), junto con micofenolato de mofetilo y prednisona. El resto de pacientes llevaba tratamiento con doble terapia, formada por un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina en la mayoría), junto con micofenolato de mofetilo y/o prednisona. Así, el 65% de los pacientes llevaba tacrolimus y el 35% ciclosporina. Además, dos pacientes llevaron basiliximab como inductor, por presencia de insuficiencia renal pre-trasplante.

El régimen inmunosupresor mayoritario en el último seguimiento consistía en un inhibidor de la calcineurina junto con micofenolato de mofetilo (28% de los casos), seguido de tacrolimus en monoterapia (22% de los casos).

Tabla 5.- Régimen inmunosupresor en el último seguimiento.

Régimen inmunosupresor último seguimiento	N(%)
ICN + MMF + PDN	5 (11%)
ICN + PDN	5 (11%)
ICN + MMF	13 (28%)
ICN en monoterapia	12 (26%)
MMF en monoterapia	3 (6,5%)
ICN +imTOR	3 (6,5%)
imTOR + MMF	2 (4%)
imTOR + MMF + PDN	1 (2%)
imTOR en monoterapia	2 (4%)

ICN: Inhibidor de calcineurina. imTOR: Inhibidor de mTOR.
MMF: micofenolato de mofetilo. PDN: prednisona

iv. Rechazo:

Ocho pacientes (17%) presentaron un rechazo celular agudo, tratados con bolos de metilprednisona en la mayoría de los casos, aunque dos casos se solucionaron con tan sólo aumentar la dosis de inmunosupresión. La mayoría apareció en las primeras semanas post-trasplante (mediana 11 semanas, rango 1,7 – 527 semanas), si bien, en tres pacientes el rechazo fue de presentación tardía, especialmente en uno de los casos, que apareció 10 años tras el trasplante, en relación con disminución de dosis de inmunosupresores y mala adherencia de la paciente.

Hubo tres casos de rechazo crónico, dos de ellos tras episodios de rechazo celular agudo sin respuesta a tratamiento médico convencional. En estos dos casos, el diagnóstico de rechazo crónico se realizó a las 38 y 49 semanas tras el TH. En el caso restante, el rechazo crónico se diagnosticó más de 7 años post-TH (356 semanas). Los tres casos acabaron con el fallecimiento del paciente.

v. *Infecciones:*

Algo más de un tercio de los pacientes (39%) presentó alguna infección en el período post-trasplante inmediato. La mayor parte de ellas fue de origen bacteriano y foco respiratorio, salvo un caso de infección urinaria por *C.albicans*, y todas ellas se resolvieron favorablemente con tratamiento antibiótico convencional. Además, seis pacientes (13% del total) presentaron infección por CMV, y un paciente enfermedad por CMV a lo largo del seguimiento.

vi. *Eventos cardiovasculares y factores de riesgo:*

En cuanto a la incidencia de factores de riesgo cardiovascular , éstos se encontraban aumentados con respecto al período pre-trasplante. Algo más de la mitad de los pacientes (54%) eran hipertensos, casi un tercio eran diabéticos (30%), una cuarta parte (24%) presentaban dislipemia e insuficiencia renal crónica (28%). Además, 24% de los pacientes seguía fumando tras el trasplante. Tan solo el 15% (n=7) de los pacientes VIH presenta obesidad tras el trasplante (IMC>30).

Cinco pacientes (11% del total) desarrollaron un evento cardiovascular durante el seguimiento: dos de ellos una cardiopatía isquémica, un ictus, una arritmia cardíaca, y una claudicación intermitente. La edad media en la presentación del evento cardiovascular fue de 48 años (rango 44 – 54 años), y éste apareció a los 2 años del trasplante (rango 1-8, IQR 4).

vii. *Neoplasias de novo:*

Cuatro pacientes (9%) con infección VIH desarrollaron una neoplasia *de novo* tras el trasplante hepático, de las cuales dos terminaron con el fallecimiento del paciente, un carcinoma anal y un adenocarcinoma metastático de primario desconocido. Otro paciente presentó una leucemia mieloide aguda tipo M2 y se encuentra libre de enfermedad tras un año del diagnóstico. El paciente restante presentó un paraganglioma localizado en la vejiga (tumor no maligno).

viii. Hepatitis C recurrente:

Todos los pacientes coinfectados VIH/VHC con viremia positiva (N=29) del VHC en el momento del trasplante presentaron reinfección del injerto. La mitad de ellos presentaron una evolución acelerada de la fibrosis (F2 o más según la escala de METAVIR en el primer año post-trasplante). Cinco de ellos presentaron una hepatitis colestásica fibrosante.

La gran mayoría de los pacientes coinfectados VIH/VHC con viremia positiva del VHC en el momento del trasplante (23 de los 29) recibió tratamiento antiviral post-TH. La mediana para el inicio de tratamiento tras el trasplante fue de 48 semanas (IQR 147, rango 3 – 424 semanas). Tres de ellos precisaron re-tratamiento, tras un ciclo de tratamiento con interferón pegilado y ribavirina no exitoso. Dos de ellos fueron retratados con AAD y un paciente con triple terapia (interferón pegilado, ribavirina y telaprevir). Así, la mayor parte de los pacientes (15 de los 24 tratados) recibió tratamiento con AAD sin interferón. La RVS global entre los pacientes que recibieron tratamiento fue de 83% (25% para tratamiento con interferón pegilado y ribavirina, 50% para triple terapia y 100% para tratamientos con AAD).

Cinco de los seis pacientes que no recibieron tratamiento antiviral fueron todos trasplantados antes de que los tratamientos con AAD estuvieran disponibles y los motivos para no recibir tratamiento fueron diversos: una rápida evolución de la hepatitis C recurrente hacia una hepatitis colestásica fibrosante junto con contraindicaciones diversas al interferón, presencia de rechazo celular agudo en dos pacientes, fibrosis leve en un paciente, y mala adherencia a visitas y tratamientos médicos en otros dos casos.

La supervivencia de los pacientes que presentaron HCF estuvo significativamente disminuida respecto de los que no la presentaron (50% vs 95% al primer año, $p=0,0005$). Ver figura 10.

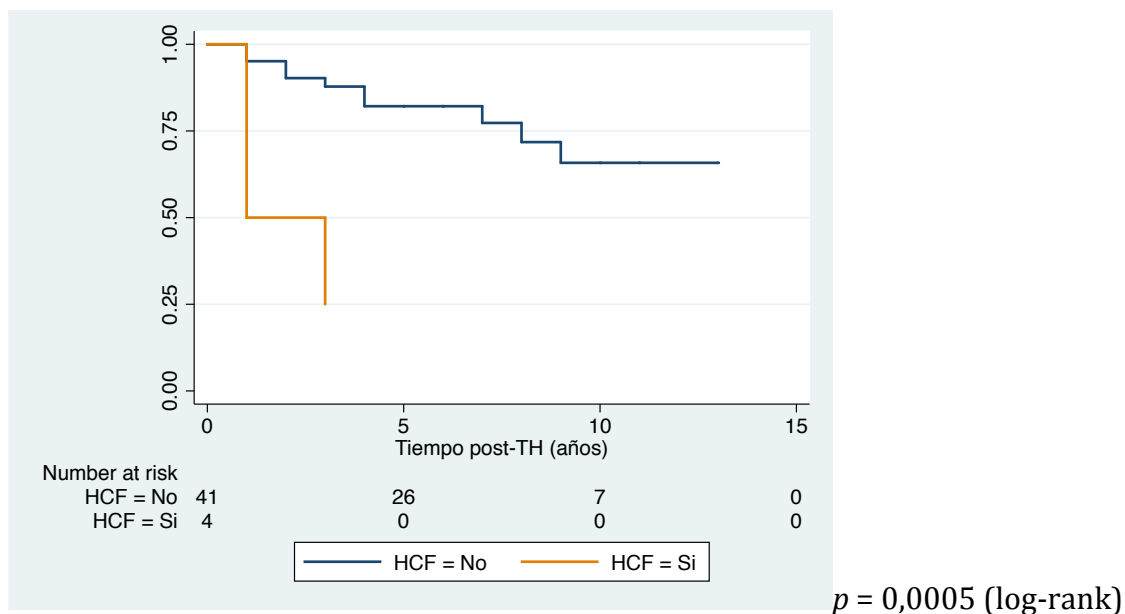


Figura 10 .- Supervivencia en función de presencia de HCF en pacientes VIH

ix. Complicaciones quirúrgicas:

En cuanto a las complicaciones arteriales, tres pacientes presentaron trombosis de la arteria hepática (dos tardíos, uno precoz). El paciente que presentó una trombosis de la arteria precoz (primera semana post-TH), precisó un retrasplante urgente ("código 0"). De los pacientes con trombosis de la arteria de aparición tardía, uno de ellos ha precisado un retrasplante electivo y el otro no ha podido ser retrasplantado todavía por haber presentado una leucemia de forma concomitante.

Ningún paciente ha presentado trombosis venosa post-trasplante.

Seis pacientes (13% del total) presentaron complicaciones biliares, en el periodo post-trasplante inicial. Uno de ellos fue uno de los pacientes que había recibido un injerto parcial o *split*.

h. Resultados globales por periodos: 2004-2010 vs 2011-2015

Con el fin de evaluar el proceso de aprendizaje de la realización de trasplantes hepáticos en pacientes VIH en nuestro centro, así como otros factores

asociados, hemos analizado los resultados en dos distintos periodos: el período inicial entre 2004 y 2010, en el que se trasplantaron 24 pacientes, y el último periodo, entre 2011 y 2015, en el que se trasplantaron 22 pacientes. Las características basales principales se encuentra resumidas en la tabla 6.

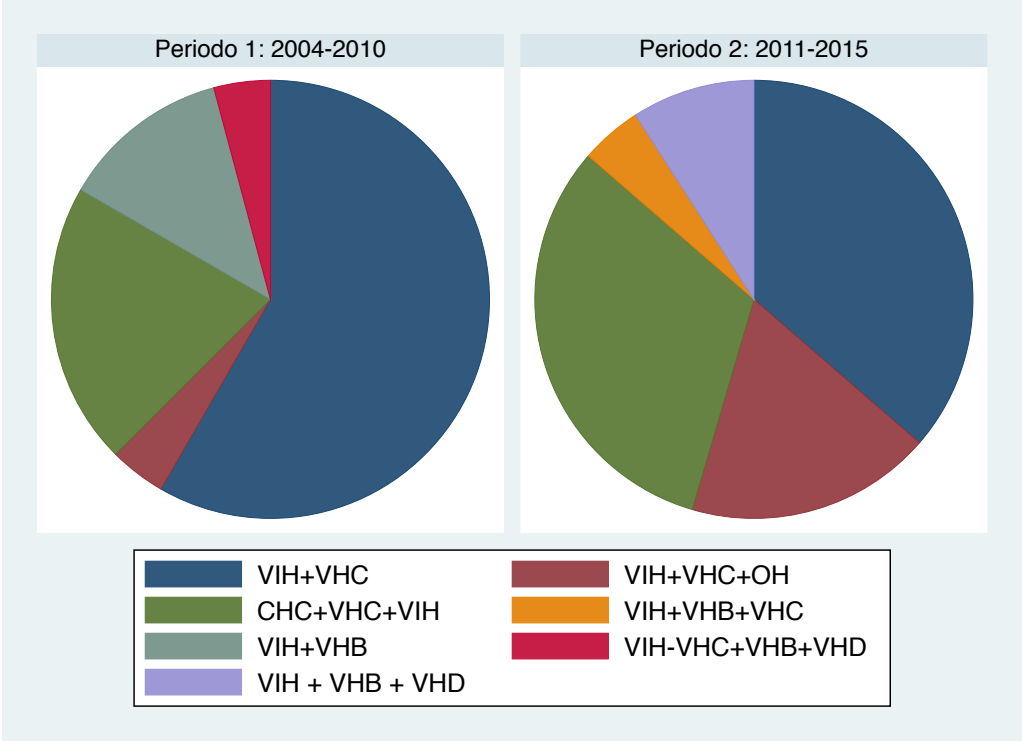
	Período 1: 2004-2010 (N=24)	Período 2: 2011-2015 (N=22)	P
Edad (mediana, IQR)	44,5 (4)	50 (9)	0,017
Sexo, Hombres (N, %)	19 (79%)	20 (91%)	0.268
IMC pre-TH (mediana, IQR)	23,1 (5,1)	25,4 (7,1)	0.059
CD4 en el TH (mediana, IQR)	364 (330)	284 (271)	0.292
Child-Pugh al TH (mediana, IQR)	B-9 (3)	C-10 (3)	0.860
MELD al TH (mediana, IQR)	19	18	0.982
Edad donante (mediana, IQR)	51 (33)	52 (24)	0.807

Tabla 6.- Características de los pacientes con infección VIH trasplantados en 2 periodos de tiempo

Las indicaciones de trasplante hepático estuvieron repartidas de forma similar entre los distintos periodos. Si bien el 91% de los pacientes en ambos grupos presentaban serología positiva para VHC, no todos presentaban viremia positiva previa al trasplante. En el primer periodo hubo mayoría de pacientes virémicos para VHC (18 pacientes, 75%), frente a 11 pacientes (50% del total) en el segundo período, aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística (p 0.079). Esta diferencia probablemente se deba a que una proporción significativamente superior de pacientes del segundo grupo había recibido tratamiento antiviral exitoso previo al TH. En concreto, el 71% de los pacientes coinfectados del segundo periodo había recibido tratamiento antiviral antes del trasplante, frente al 38% de los del primer período (p 0,023). Además, un 29% adicional de los pacientes del segundo período recibió tratamiento antiviral estando en lista de espera de trasplante, frente al 5% de los del primer período (p 0,052). Así, 37% de los pacientes del segundo período alcanzaron una RVS antes del trasplante, frente a ninguno de los del primer período (0,004). Asimismo, se observó una tendencia en el segundo período a mayor número de indicaciones de

trasplante por hepatocarcinoma (7 frente a 5 en el primer período), si bien esta diferencia no alcanzó significación estadística (p 0,39). En la figura 11 están detalladas las distintas indicaciones de TH en los dos períodos.

Figura 11.- Indicaciones de trasplante hepático en pacientes VIH según períodos de tiempo



Indicación TH	Periodo 1: 2004-2010 (N=24)	Periodo 2: 2011-2015 (N=22)
Hepatitis C	14 (58%)	8 (36%)
Hepatitis C + alcohol	1 (4%)	4 (18%)
Hepatitis C + Hepatocarcinoma	5 (21%)	7 (32%)
Hepatitis B y C	0	1 (5%)
Hepatitis B	3 (13%)	0
Hepatitis C + B + delta	1 (4%)	0
Hepatitis B + delta	0	2 (9%)
TOTAL	24	22

En cuanto a la supervivencia global por períodos, ésta fue superior en el segundo periodo (ver figura 11), pero sin llegar a alcanzar la significación estadística: 96% (IC 95% 0,65 – 0,96) frente a 87% (IC 95% 0,72 – 0,99) al primer año; y 83% (IC 95% 0,55 – 0,94) vs 70% (IC 95% 0,47 – 0,84) al quinto año (p 0,1496). Ver figura 12.

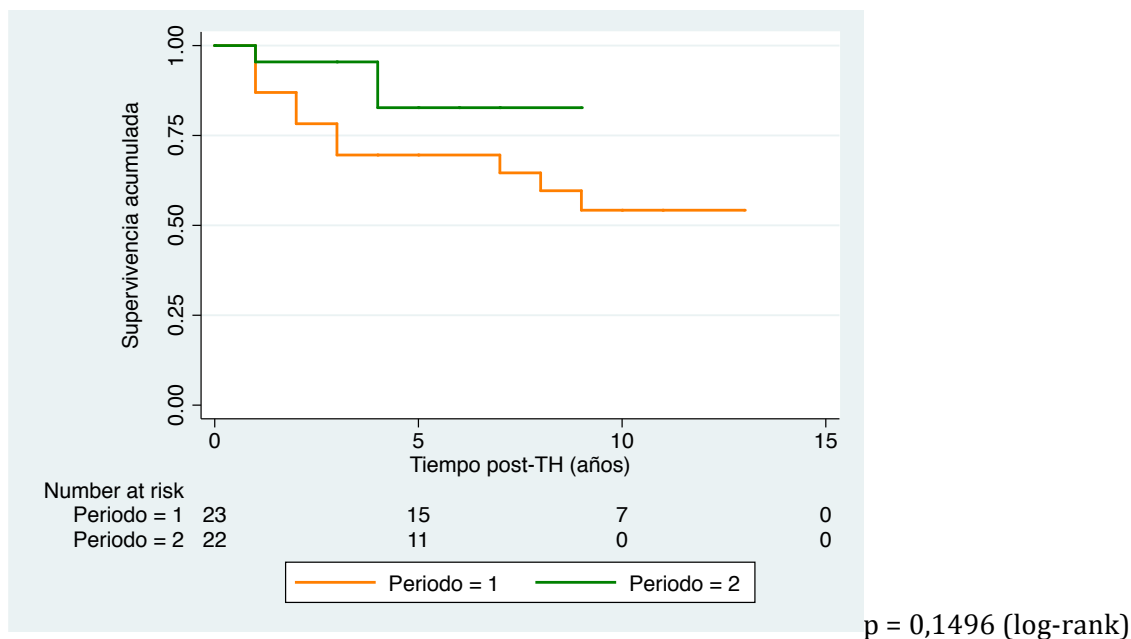


Figura 12.- Curvas de supervivencia de los pacientes VIH en función del período en el que fueron trasplantados, método Kaplan-Meier.

En el primer periodo, la viremia VHC positiva fue el factor más importante predictor de mortalidad (HR 9,2; p 0,0049), mientras que en el segundo período no hubo diferencias en la supervivencia entre pacientes virémicos y no virémicos para VHC.

B) Resultados post-trasplante hepático de pacientes con infección VIH frente a pacientes sin infección VIH:

a) Características basales pre-trasplante:

Las características basales del total de 138 pacientes (46 VIH con su grupo control apareado de 92 no VIH) trasplantados durante el período de estudio pueden consultarse en la tabla 7. Las únicas diferencias significativas entre los grupos fueron la edad en el momento del trasplante y el IMC, ya que ambas fueron inferiores en el grupo de pacientes con infección VIH, pese a que se intentó aparear por edad siempre que fue posible.

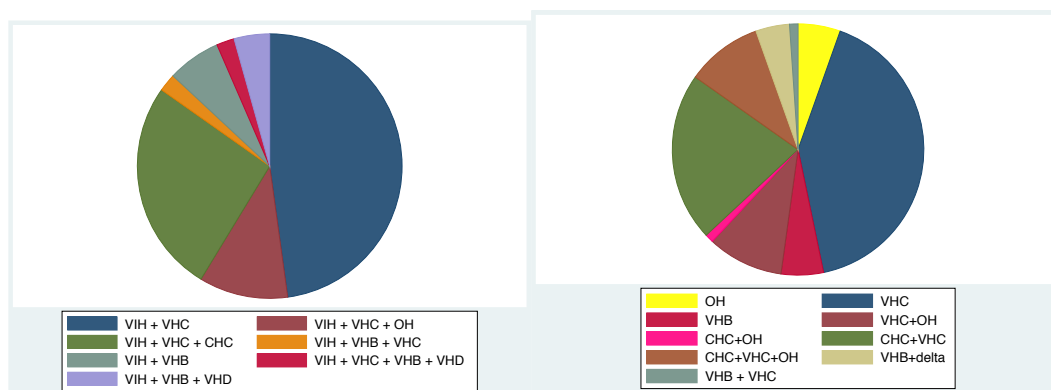
Tabla 7.- Características pre-TH en los dos grupos

	HIV (n=46)	No-HIV (n=92)	P
Sexo (Hombres) (N, %)	39 (85%)	79 (86%)	0,864
Edad (media, rango)	47 (33-60)	51 (25-70)	0,014
IMC (media, rango)	24,3 (16-36)	27,1 (19-37)	0,0004
Consumo de alcohol (N, %)	24 (52%)	41 (46%)	0,399
Tabaquismo - Activo (%) - Extabaquismo (%)	59% 15%	43% 10%	0,066
IRC(TFG<60ml/min) (N, %)	5 (11%)	9 (10%)	0,690
Diabetes (N, %)	10 (22%)	17 (19%)	0,671
Dislipemia (N, %)	5 (9%)	5 (5%)	0,465
Hipertensión arterial (N, %)	4 (9%)	10 (11%)	0,690
Evento cardiovascular pre- TH (N, %)	2 (4%)	1 (1%)	0,216

Las indicaciones de trasplante hepático en los distintos grupos se encuentran resumidas en la figura 13. La hepatitis C fue la etiología más frecuente en ambos grupos. Casi un tercio de los pacientes tenía un hepatocarcinoma (24% grupo VIH y 34% grupo control).

En cuanto a las características del donante, éstas pueden consultarse en la tabla 3. Destaca una edad significativamente más joven en el grupo de los pacientes VIH, así como una mayor presencia de esteatosis. Además, en el grupo VIH, hubo una mayor proporción de donantes con antiHBc positivo (23% frente a 10%, p 0,054). Los tiempos de isquemia fueron comparables en ambos grupos.

Figura 13.- Distribución de las indicaciones de TH por grupos



Indicación de trasplante hepático	Grupo VIH (N=46)	Grupo No VIH (N = 92)
Hepatitis C	22 (48%) (*17)	38 (41%) (*28)
Alcohol	0	5 (5,5%)
Hepatitis C + Alcohol	5 (11%) (*4)	9 (10%) (*6)
Hepatocarcinoma + Hepatitis C +/- alcohol	12 (27%) (*7)	29 (32%) (*23)
Hepatocarcinoma + cirrosis por alcohol	0	1 (1%)
Hepatitis B	3 (6,5%)	5 (5,5%)
Hepatitis B + delta	3 (6,5%)	4 (4%)
Hepatitis B + C	1 (2%) (*1)	1 (1%) (*1)

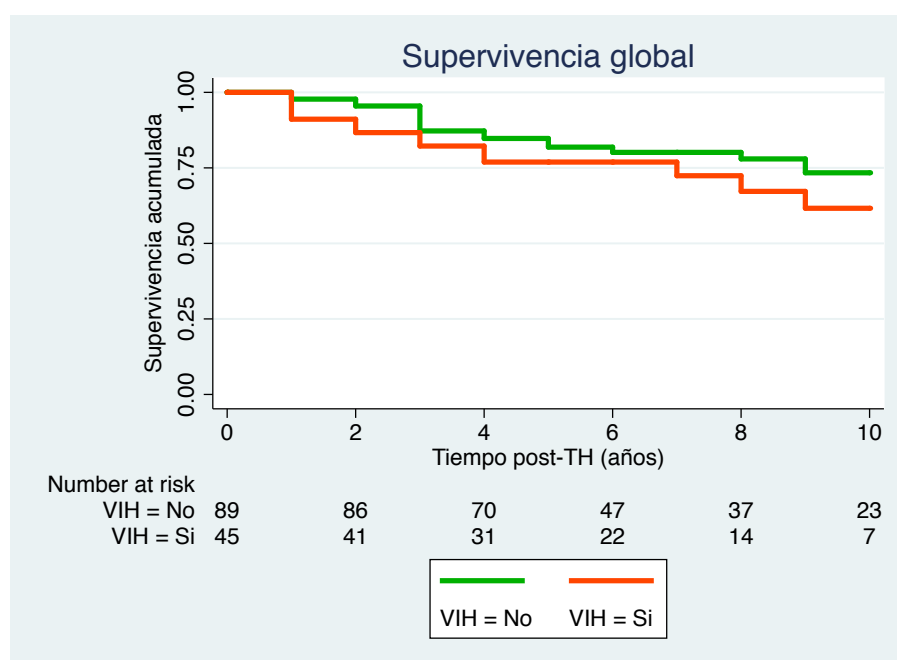
Tabla 8.- Características de los donantes en cada grupo

Características del donante	HIV (n=46)	No HIV (n=92)	P
Edad (media, rango)	48 (16-76)	56 (14-84)	0,0048
Esteatosis (N, %)	13 (29%)	12 (13%)	0,028
HTA (N, %)	18 (47%)	41 (54%)	0,508
Diabetes (N, %)	10 (26%)	15 (20%)	0,424
Dislipemia (N, %)	6 (16%)	16 (21%)	0,542
AntiHBc +(N, %)	10 (23%)	9 (10%)	0,054
CMV IgG+ (N, %)	31 (72%)	78 (89%)	0,017

b) Supervivencia global post-TH: VIH vs no VIH

El tiempo de seguimiento medio fue de 5,7 años en el grupo VIH y de 6,5 años en el grupo control, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (IC 95% -0,46 – 2,03; p 0,218).

La supervivencia global de los pacientes con infección VIH frente a los pacientes sin infección VIH fue similar en los dos grupos de pacientes: 91% vs 98% al primer año, 82% vs 87% al tercer año, y 77% frente a 81% al quinto año post-TH, respectivamente. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Las curvas de supervivencia pueden observarse en la figura 14. Los pacientes VIH presentaban 1,33 veces más riesgo de mortalidad que los no infectados por VIH, si bien este aumento del riesgo no alcanzó la significación estadística (IC 95%: 0,67 – 2,66).



$p = 0,404$ (log-rank)

Figura 14.- Curvas de supervivencia de pacientes VIH frente a pacientes no VIH (método de Kaplan – Meier)

c) Hepatocarcinoma:

Analizamos las características de los pacientes trasplantados por hepatocarcinoma en el total de pacientes de la cohorte (n=138), comparando los resultados de los pacientes con infección VIH frente a aquellos sin infección VIH.

De entre los 138 pacientes estudiados en total, casi un tercio (30%; n=42) se trasplantaron por un hepatocarcinoma, 12 (26%) eran pacientes VIH, y 31 (34%) pacientes no VIH (p 0,363). Adicionalmente, 9 pacientes del grupo no infectado por VIH presentaban un CHC incidental, hallado en la pieza del explante, pero no conocido antes del trasplante. En el grupo de pacientes VIH no hubo ningún CHC incidental.

En cuanto a las características de los pacientes con CHC conocido antes del trasplante, el 90% de los pacientes VIH tenía sólo un nódulo tumoral; mientras que en el grupo control, un 66% tenía un solo nódulo, un 24% dos nódulos y un 9% 3 nódulos tumorales (p 0,238). El diámetro medio del nódulo de mayor tamaño fue superior en el grupo de pacientes VIH (30 mm vs 23 mm, p 0,341). Así, todos los pacientes con infección VIH con hepatocarcinoma cumplían los criterios de Milán, frente a un 90% de los pacientes sin infección VIH. La mayor parte de los pacientes (75% grupo VIH, 70% grupo control, p 0,799) recibió tratamiento locorregional del CHC previo al trasplante. El tratamiento locorregional más frecuente fue la quimioembolización transarterial en ambos grupos. Los niveles medios de AFP previa al trasplante no estaban muy elevados: 11 ng/mL en el grupo VIH (rango 6 – 23,8 ng/mL) vs 30 ng/mL (rango 2,5 – 113 ng/mL) en el grupo no VIH, sin diferencias estadísticamente significativas (p 0,098).

1. Datos del explante: histología del tumor

De entre todos los pacientes con CHC, incluidos aquellos que se diagnosticaron de forma incidental tras el trasplante, la mayor parte de pacientes tenía un único nódulo (73% grupo VIH y 54% de los casos del grupo control). Sin embargo, en el grupo control, casi una quinta parte de los pacientes (18%) tenía 3

o más nódulos tumorales en el explante, mientras que ningún paciente del grupo VIH tenía más de 2 nódulos tumorales. Los diámetros medios del nódulo de mayor tamaño fueron similares y sin diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos: 24 mm (rango 7-120 mm) en el grupo control, frente a 25 mm (rango 15-40 mm) en el grupo VIH. En cuanto al grado de diferenciación histológica, el 70% de los pacientes del grupo control presentaba un grado de diferenciación moderado o pobremente diferenciado, frente a 57% del grupo VIH ($p = 0,394$). Por último, un 20% de los pacientes VIH y un 11% del grupo control presentaron invasión tumoral microvascular y/o perineural en el explante ($p = 0,44$).

2. Post-TH: recurrencia CHC

Ningún paciente del grupo VIH presentó recurrencia del CHC durante el seguimiento, mientras que ocho pacientes del grupo control presentaron recurrencia del CHC (21%), pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,384$). La recurrencia del CHC apareció una media de 76 semanas (1,5 año) tras el trasplante (rango 39 – 273 semanas). A señalar que uno de los pacientes VIH trasplantados por CHC presentó un colangiocarcinoma intrahepático post-trasplante que le terminó ocasionando la muerte. Previo al TH, el tumor, etiquetado de CHC por criterios de imagen, se había tratado mediante quimioembolización y presentaba necrosis de la práctica totalidad del nódulo tumoral, por lo que no hubo material suficiente para un adecuado diagnóstico histológico del tipo tumoral.

d) Enfermedad cardiovascular:

A continuación, analizamos la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular antes y después del trasplante en la cohorte completa de 138 pacientes, comparando los resultados de los 46 pacientes con infección VIH, frente a sus 92 pacientes control sin infección VIH. Los factores de riesgo cardiovascular pre-TH se pueden consultar en la tabla 7. Éstos fueron comparables entre los

pacientes VIH y los pacientes del grupo control, con excepción del tabaquismo, que fue más frecuente en el grupo de pacientes VIH.

La prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y de eventos cardiovasculares post-TH fue similar entre grupos, y se encontró aumentada con respecto al período pre-TH. En el grupo de pacientes VIH se observó tendencia a que el evento cardiovascular se presentara a edades más jóvenes (49 años frente a 52), y antes tras el trasplante (2 años frente a 3 en el grupo control), si bien estas diferencias no alcanzaron significación estadística. El único factor que fue significativamente superior en el grupo de pacientes VIH fue el tabaquismo, con un 22% de los pacientes con consumo activo post-TH, frente a 8% del grupo control (p 0,020).

Tabla 9.-Características post-TH principales en cada grupo

	HIV (n=46)	No HIV (n=92)	P
Evento cardiovascular (ECV) (N, %)	5 (11%)	11 (12%)	0,851
Edad al ECV (mediana, rango)	49 (44-54)	52 (37-64)	0,307
Tiempo TH-ECV (años) (mediana, rango)	2 (1-8)	3 (0-6)	0,807
IRC (N, %)	13 (28%)	19 (22%)	0,390
HTA (N, %)	25 (54%)	44 (48%)	0,507
DM (N, %)	15 (33%)	37 (41%)	0,359
Dislipemia (N, %)	12 (26%)	33 (37%)	0,215
Tabaquismo (N, %)	10 (22%)	7 (8%)	0,020
Alcohol (N, %)	3 (7%)	4 (4%)	0,573

Tabla 10.- Tipos de Evento cardiovascular por grupos

Evento cardiovascular	Grupo VIH (N=5)	Grupo control (N=11)
Arritmia	1	2
Ictus	1	3
Cardiopatía isquémica	2	1
Arteriopatía periférica	1	2
Tromboembolismo pulmonar	0	1
Muerte súbita	0	2

La probabilidad libre de evento CV se muestra en la figura 15. Ésta fue similar en los dos grupos y no se encontraron diferencias significativas (p 0,55).

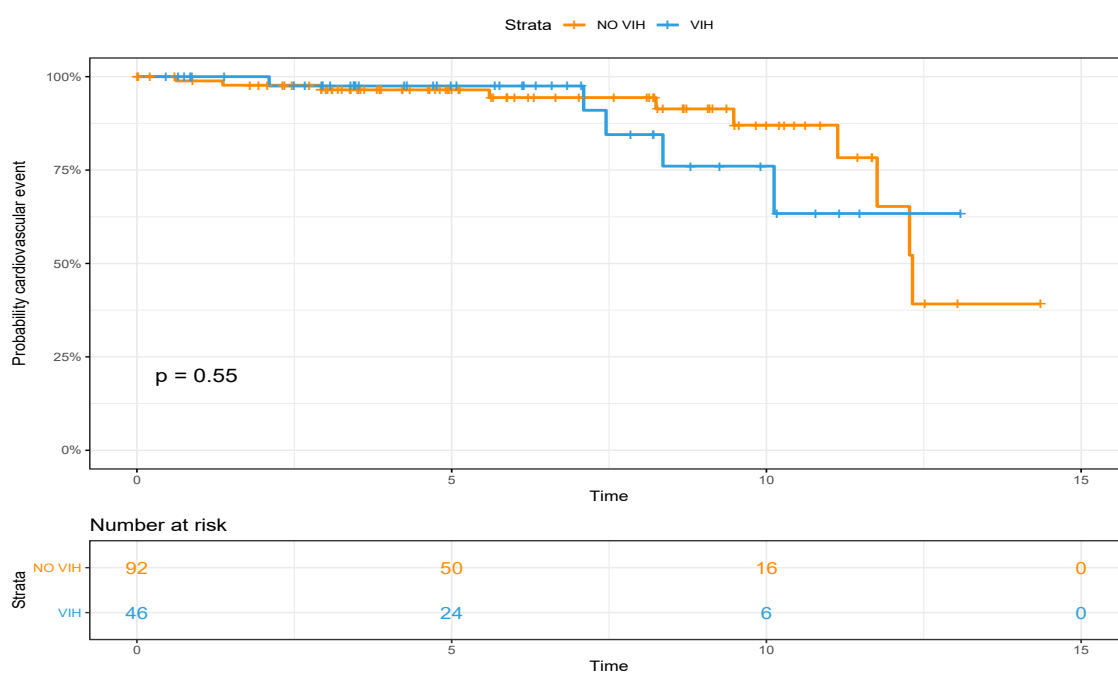


Figura 15.- Probabilidad libre de evento cardiovascular por grupos.

Método de Kaplan-Meier; log-rank test.

C) Comparación pacientes coinfectados VIH/VHC frente a monoinfectados VHC

a. Características basales:

Analizamos en detalle los pacientes con viremia VHC positiva en el momento del trasplante: 29 pacientes con coinfección VIH/VHC y 58 pacientes monoinfectados VHC en el grupo control. Las características basales pueden consultarse en la tabla 11.

La mayor parte de pacientes en ambos grupos eran hombres: 90% en el grupo VIH vs 91% en el grupo control (p 0,793). El grupo de pacientes control presentaba una edad en el momento del trasplante superior: 49,5 años (rango 35 – 69) vs 46 años (rango 38 – 60), pero sin llegar a alcanzar la significación estadística, con un IC 95% -0,33 – 5,40 (p 0,08).

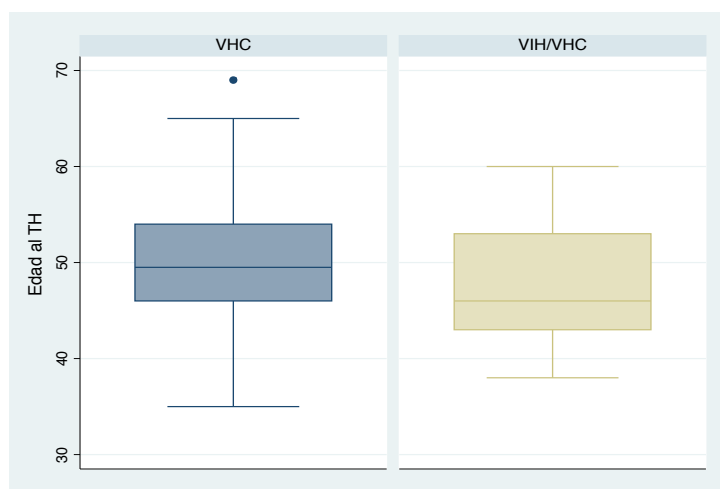


Figura 16.- Distribución de la edad al trasplante por grupos

En cuanto a las indicaciones de trasplante, un 36% de los pacientes ($n=21$) del grupo control y un 24% ($n=7$) de los pacientes del grupo VIH presentaban un CHC previo al trasplante (p 0,256). Una proporción comparable de pacientes en cada grupo consumían alcohol (45% del grupo VIH vs 42% del grupo control, p 0,76). De forma similar, un importante número de pacientes en cada grupo fumaba antes del trasplante, aunque esta cifra era algo superior en el caso de los pacientes

VIH (62% vs 41%, p 0,14). El IMC fue significativamente inferior en el grupo de pacientes VIH (p 0,0001): 24 (rango 16,4 – 31) vs 28 (rango 19 – 36,4).

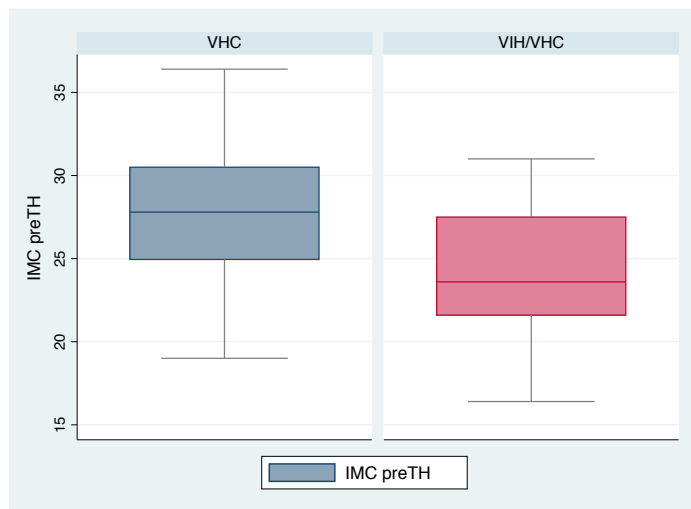


Figura 17.- Distribución del IMC pre-TH por grupos

En cuanto a las comorbilidades presentes antes del trasplante, hay que señalar que entre los pacientes VIH existía una tendencia a una mayor proporción de pacientes diabéticos (28% vs 14%, p 0,11), dislipémicos (10% vs 5%, p 0,37), y con insuficiencia renal crónica (14% vs 7%, p 0,29), si bien había más pacientes hipertensos en el grupo control que en el grupo VIH.

La puntuación de las escalas de Child-Pugh y de MELD fueron comparables entre grupos, tanto a la inclusión en lista de espera, como en el trasplante. A la inclusión en lista, el Child-Pugh medio era de B-9 en el grupo control y de C-10 en el grupo VIH, mientras que la media de MELD era de 16 puntos en el grupo control y 17 en el grupo VIH. En el trasplante, estas puntuaciones habían aumentado ligeramente hasta ser de C-10 tanto en el grupo VIH como en el control en la escala de Child-Pugh, y de 18 (grupo control) y 19 puntos (grupo VIH) en la escala de MELD. Los pacientes del grupo VIH estuvieron menos tiempo en lista de espera que los pacientes del grupo control: una mediana de 20 semanas (rango 0,7 – 85 semanas) frente a 24 (rango 0,14 – 97), aunque sin diferencias significativas entre ellos (p 0,29).

Tabla 11 .- Características basales de los pacientes con viremia VHC positiva, por grupos

	VIH/VHC (N=29)	VHC (N=58)	P
Sexo (Hombres) (N, %)	26 (90%)	53 (91%)	0,793
Edad (mediana, rango)	46 (38 – 60)	49,5 (35 – 69)	0,082
IMC (mediana, rango)	24 (16,4 – 31)	28 (19 – 36,4)	0,0001
CHC (N, %)	7 (24%)	21 (36%)	0,256
Alcohol (N, %)	13 (45%)	24 (42%)	0,759
HTA (N, %)	2 (7%)	6 (10%)	0,600
Diabetes (N, %)	8 (28%)	8 (14%)	0,117
Dislipemia (N, %)	3 (10%)	3 (5%)	0,369
Insuficiencia renal (TFG<60ml/m) (N, %)	4 (14%)	4 (7%)	0,294
Child-Pugh al TH (mediana, IQR)	C-10 (3)	C-10 (4)	0,963
MELD al TH (mediana, IQR)	18 (10)	17 (8)	0,670

La distribución de genotipos del VHC mostró diferencias significativas entre grupos (p 0,001): el genotipo predominante en el grupo control fue el 1b en el 56%, mientras que en el grupo VIH fue el genotipo 4 en el 46% de los casos. Ver figura 18.

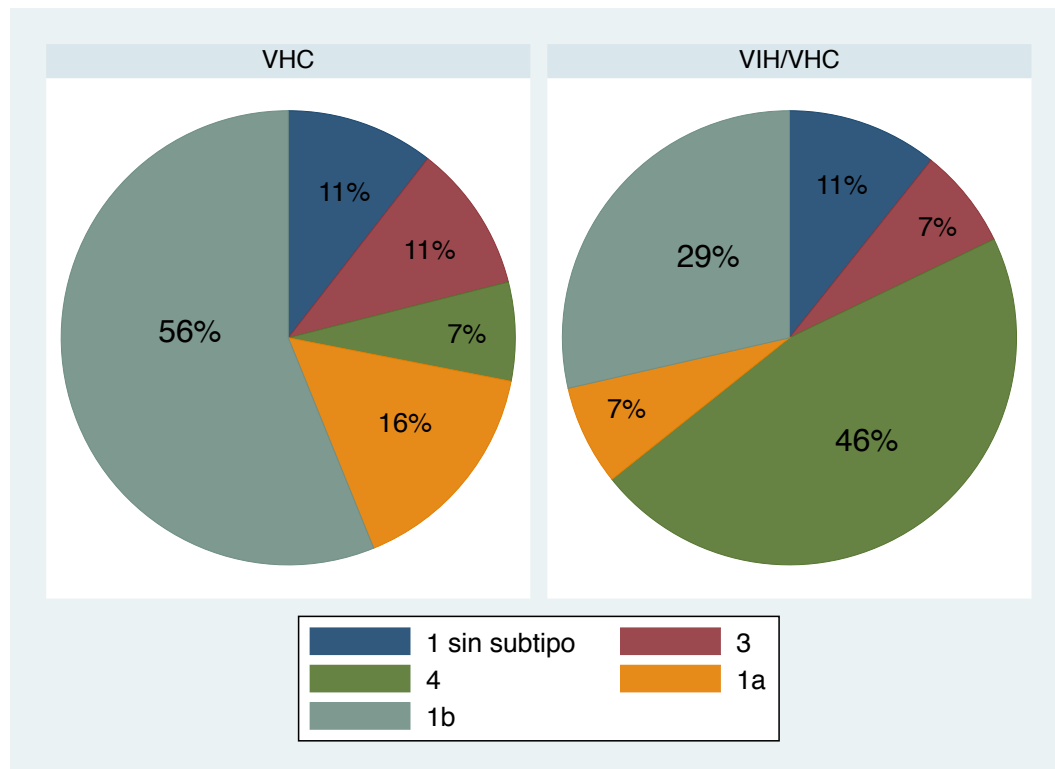


Figura 18.- Distribución de los genotipos VHC por grupos

b. Hepatitis C recurrente:

Todos los pacientes presentaron recurrencia de la hepatitis C post-trasplante. La carga viral de VHC el día del trasplante fue mayor en el grupo VIH: 573.660 UI/mL frente a 450.368 UI/mL (p 0,52).

La mayor parte de los pacientes de ambos grupos (75% grupo VIH y 65% grupo control) se había realizado al menos una biopsia hepática antes del primer año del trasplante, así como al cumplir el primer año post-trasplante (67% y 70%). La fibrosis fue leve (F0-1, según escala de METAVIR) en la mayor parte de los pacientes de ambos grupos en la biopsia antes del año (71% grupo control vs 81% grupo VIH, p 0,58), pero fue significativa y/o avanzada (F2-4 de METAVIR) en la biopsia del primer año en ambos grupos (60% del grupo control vs 69% del grupo VIH, p 0,397). Así, identificamos un grupo de pacientes con velocidad rápida de fibrosis post-trasplante, definida como fibrosis mayor o igual a 2 (escala de METAVIR) al año del trasplante, que se distribuyeron de forma homogénea en ambos grupos: 48% del grupo control y 50% del grupo VIH (p 0,879).

La incidencia de hepatitis colestásica fibrosante fue superior en el grupo VIH (17% vs 10%), aunque sin diferencias estadísticamente significativas (p 0,362). La HCF se presentó de forma significativamente más precoz tras el trasplante en el grupo VIH: 9 semanas frente a 29 semanas (p 0,046). La supervivencia de los pacientes con HCF estuvo disminuida en el grupo VIH frente al grupo control (50% vs 83% al primer año), sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos (p 0,338). Ver figura 19.

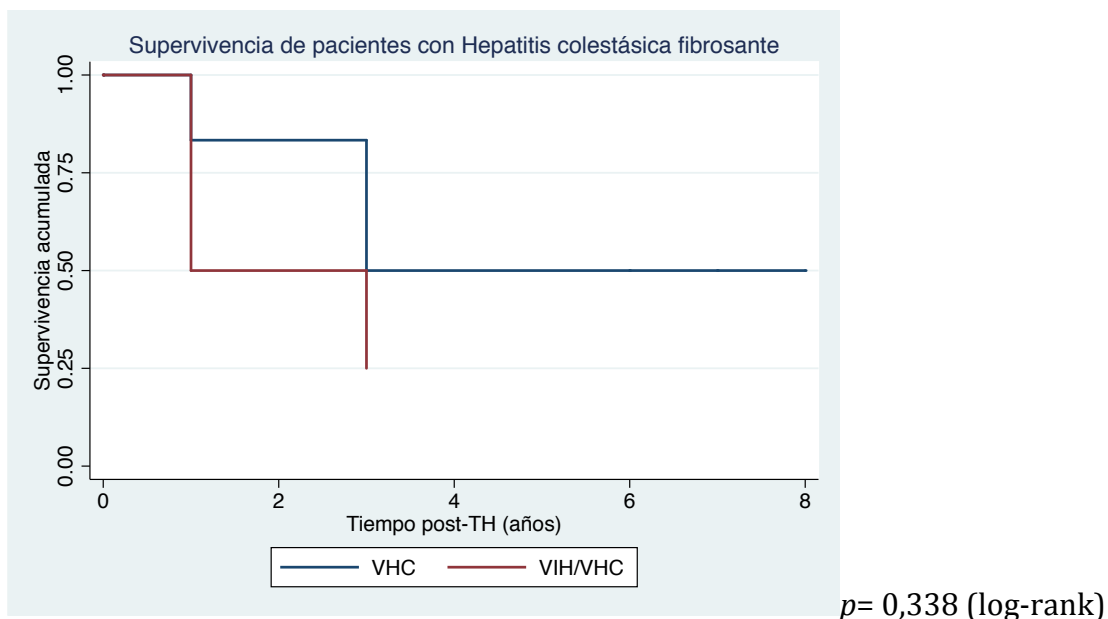


Figura 19.- Supervivencia de pacientes con HCF en cada grupo.

La proporción de pacientes con cirrosis del injerto en el último control fue mayor en el grupo control (n=11; 19%) que en el grupo VIH (n=2; 7%), $p = 0,137$. Los dos pacientes con infección VIH que tienen cirrosis del injerto, presentaron velocidad rápida de fibrosis durante el primer año post-trasplante.

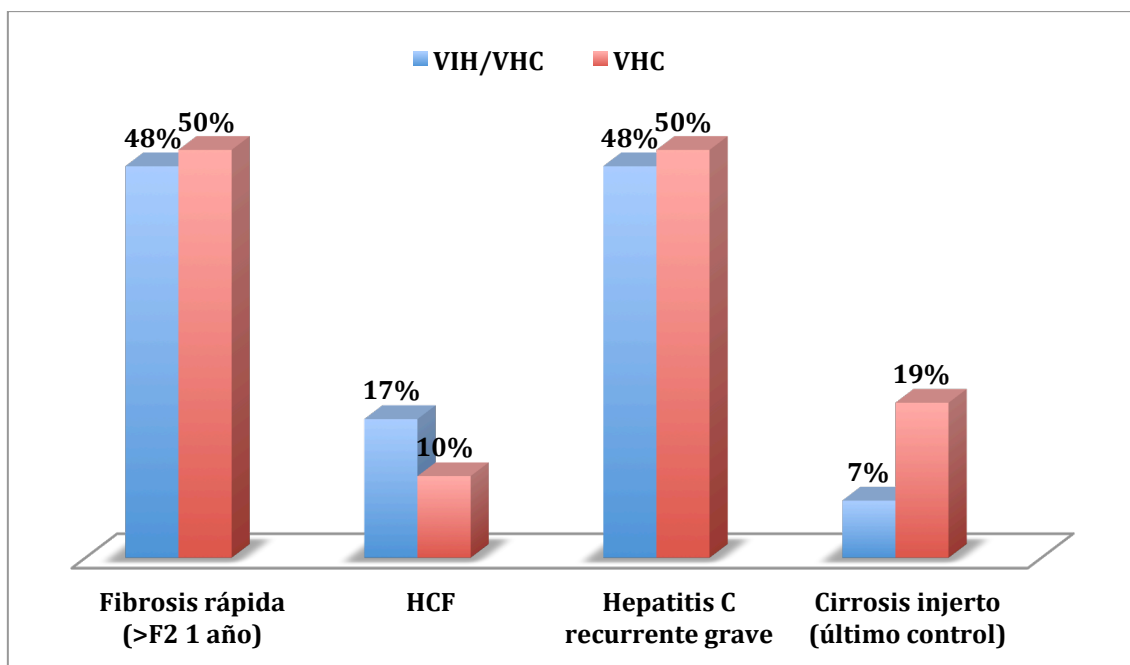


Figura 20 .- Frecuencia de fibrosadores rápidos, hepatitis colestásica fibrosante (HCF), hepatitis C recurrente grave y cirrosis del injerto en el último control. Ninguna de las p fue significativa (todas $> 0,05$).

Dos pacientes del grupo control fueron retrasplantados a causa de la hepatitis C recurrente, en estadio de cirrosis descompensada, mientras que ninguno de los pacientes VIH fue retrasplantado por este motivo.

Se creó una variable compuesta para definir la hepatitis C recurrente grave, incluyendo: el desarrollo de hepatitis C colestásica fibrosante, la velocidad rápida de fibrosis, y la pérdida del injerto (por retrasplante o éxitus) a causa de la hepatitis C recurrente. Así, la incidencia de hepatitis C recurrente grave fue similar en ambos grupos: 48% en el grupo VIH, y 50% en el grupo control, sin diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,879$).

Para explorar los factores asociados a la recurrencia grave de la hepatitis C, se ajustó una regresión logística bayesiana, dado que el limitado número de pacientes no permitía realizar una regresión logística “clásica”. Así, los factores asociados con mayor probabilidad al desarrollo de una hepatitis C recurrente grave fueron: el uso de prednisona ($OR = 7.22$, $IC[1.53; 40.8]$, $post.prob = 100\%$), el MELD en el momento del trasplante ($OR = 1.074$, $IC[0.98; 1.17]$, $post.prob = 95\%$), la no existencia de esteatosis en el donante ($OR = 0.259$, $IC[0.048; 1.23]$, $post.prob = 0.95$), y la edad del donante ($OR = 1.026$, $IC[0.99; 1.01]$, $post.prob = 91\%$). No se encontró evidencia de que el VIH esté relacionado con la gravedad de la hepatitis C recurrente ($OR = 0.94$, $CI95\%[0.198; 4.16]$, $post.prob = 49\%$). Ver tabla 12 y figura 21.

Tabla 12.- Análisis bayesiano de factores asociados a la Hepatitis C recurrente grave

Variables	Estimate	Std.Error	OR	Lower 95%	Upper 95%	Post hoc probability
Intercept	-6.122	3.88	0.002	0	3.953	-
VIH	-0.062	0.771	0.94	0.198	4.164	0.48
IMC preTH	-0.005	0.078	0.995	0.854	1.157	0.52
Genotipo VHC 3	-0.223	1.269	0.8	0.067	9.756	0.57
Genotipo VHC 4	-0.227	1.156	0.797	0.08	7.909	0.58
Genotipo VHC 1a	-1.337	1.196	0.263	0.024	2.646	0.87
Genotipo VHC 1b	0.083	0.931	1.087	0.172	6.479	0.53
Edad al TH	0.046	0.047	1.048	0.953	1.151	0.84
Edad donante	0.026	0.02	1.026	0.987	1.068	0.91
MELD al TH	0.071	0.045	1.074	0.986	1.178	0.95
CHC	0.455	0.698	1.577	0.422	6.18	0.74
Rechazo agudo	0.504	0.769	1.656	0.363	7.662	0.75
Esteatosis donante	-1.349	0.829	0.259	0.048	1.225	0.95
Tacrolimus (vs Ciclosporina)	-0.345	0.696	0.708	0.185	2.769	0.69
Prednisona	1.976	0.841	7.215	1.526	40.831	1
WAIC	133.336	13.506				

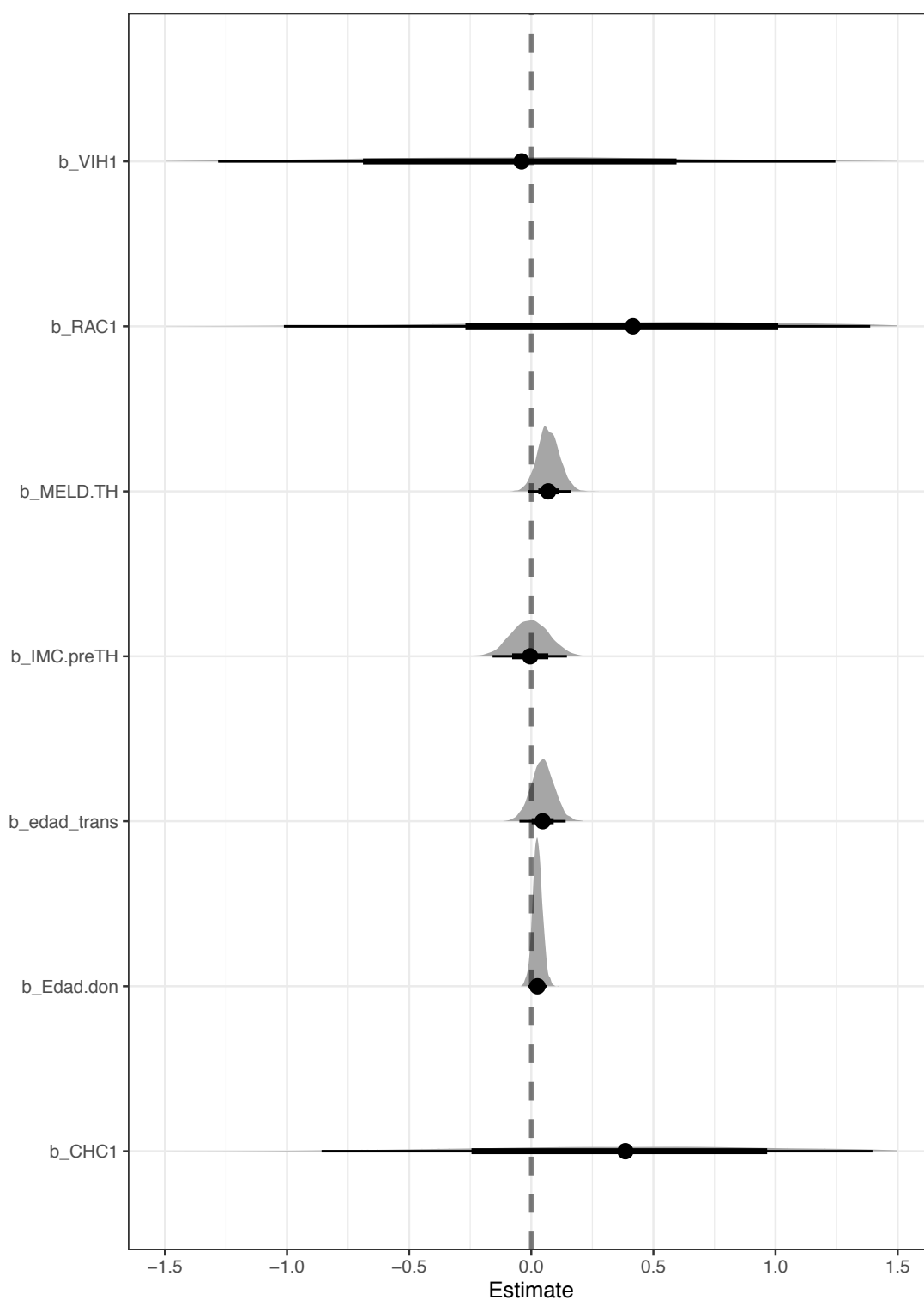


Figura 21.- Efectos de distintos factores en el desarrollo de hepatitis C recurrente grave

a. Tratamiento antiviral post-trasplante:

La mayor parte de los pacientes de ambos grupos recibió tratamiento antiviral tras el trasplante (80% grupo VIH, 88% grupo control, p 0,288). Los

motivos de no tratamiento en los distintos grupos fueron los siguientes: en el grupo VIH, dos por rechazo agudo, 2 por mala adherencia a las visitas, otro por contraindicaciones al tratamiento y otro por fibrosis leve en era pre-AAD; y en el grupo control, en tres casos por muerte precoz en el post-operatorio inmediato, otros tres casos por fibrosis leve en era pre-AAD, y otro por recurrencia del hepatocarcinoma. Diecisiete pacientes del grupo control (33%) y cuatro del grupo VIH (17%) precisaron re-tratamiento (p 0,314), por fracaso de un primer ciclo de tratamiento antiviral. El tiempo medio hasta iniciar un primer tratamiento antiviral fue de 113 semanas en el grupo VIH (rango 3-424) frente a 90 semanas (rango 6 – 426) en el grupo control (p 0,366). La RVS global en los pacientes que recibieron tratamiento fue de 87% en el grupo VIH frente a 86% en el grupo control, sin diferencias estadísticamente significativas (p 0,411). En el grupo control, el 56% del total de los pacientes obtuvo la RVS tras tratamiento con AAD, frente al 63% de los pacientes VIH. El tiempo transcurrido desde el trasplante hasta la obtención de una RVS fue similar en ambos grupos: mediana de 180 semanas (rango 26 - 449) en el grupo VIH, frente a 153 semanas (rango 34 – 578) en el grupo control, sin diferencias significativas (p 0,740). En la tabla 13 se resumen las características principales del tratamiento antiviral en cada grupo.

	Tratamiento antiviral (N, %)	Número de tratamientos antivirales (N, %)	Tipo de tratamiento antiviral (N)	RVS por tipo de tratamiento (N, %)
VIH/VHC (n=29)	23 (79%)	-1: 20 (87%) -2: 3 (13%)	- pIFN+RBV: 8 - TT: 2 - AAD: 15 - pIFN + AAD: 1	- pIFN + RBV: 4(50%) - TT: 1 (50%) - AAD: 14 (100%) - pIFN+AAD:1(100%)
VHC (n=58)	51 (88%)	-1: 34 (67%) -2: 15 (29%) -3: 2 (4%)	- pIFN+RBV: 32 - TT: 7 - AAD: 28	- pIFN+RBV:13(41%) - TT: 6 (86%) - AAD: 25 (89%)

Tabla 13.- Resumen de las principales características del tratamiento antiviral de la hepatitis C recurrente por grupos.

AAD: Agentes antivirales directos, pIFN: interferón pegilado; RBV: ribavirina; TT: Triple terapia con interferón pegilado, ribavirina y boceprevir o telaprevir.

d. Supervivencia global:

La supervivencia fue superior en el grupo control de mono infectados VHC que en el grupo VIH, aunque sin alcanzar significación estadística ($p = 0,102$): 96% (IC 95% 0,86 – 0,99) vs 86% (IC 95% 0,66 – 0,94) al primer año, 83% (IC 95% 0,71 – 0,91) vs 71% (IC 95% 0,51 – 0,85) al tercer año y 80% (IC 95% 0,66 – 0,88) vs 67% (IC 95% 0,47 – 0,82) al quinto año post-trasplante. Ver figura 22.

El *hazard ratio* (HR) no ajustado para VIH fue de 1,8 (IC 95%: 0,86 – 3,81), es decir el riesgo de mortalidad se incrementaba por 1,8 veces si existía infección VIH, pero este riesgo no alcanzó significación estadística.

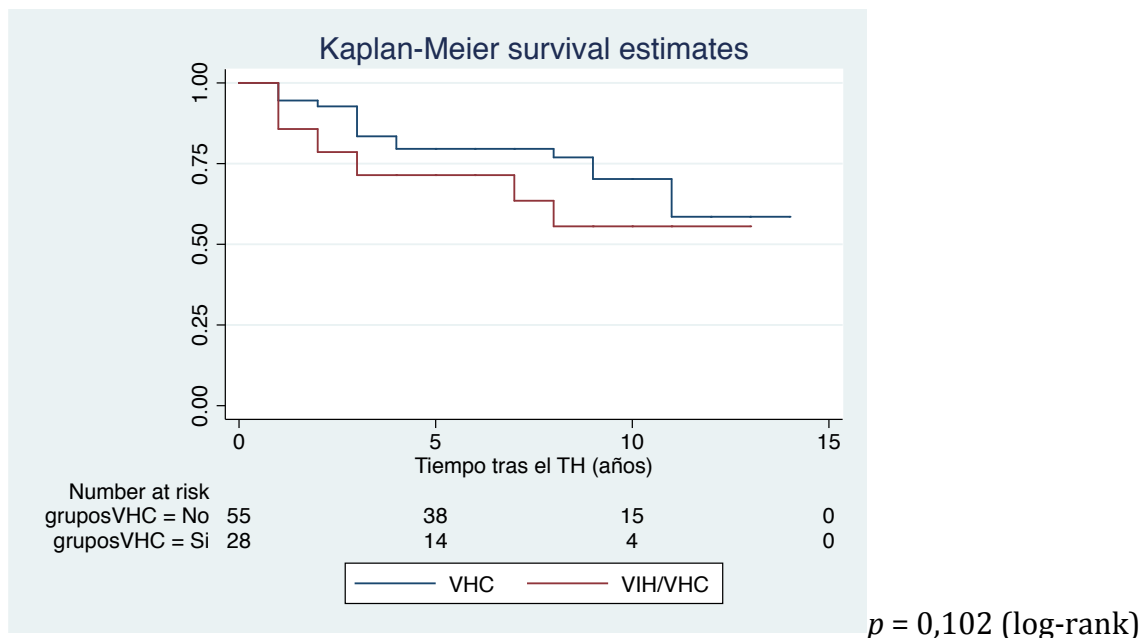


Figura 22.- Supervivencia global de los pacientes VIH/VHC+ vs VHC+

Trece pacientes del grupo VIH (45%) y veinte (34%) del grupo control fallecieron durante el seguimiento. La hepatitis C recurrente fue la principal causa de muerte en el grupo de pacientes con infección VIH. Las distintas causas de muerte en los distintos grupos se encuentran resumidas en la tabla 14.

Tabla 14.- Causas de muerte en los distintos grupos de pacientes

	Número de muertes	Causa de la muerte
Grupo VIH	13 muertes (45%)	- Hepatitis C recurrente: 6 (46%) - Rechazo: 3 (23%) - Tumor de novo: 2 (15%) - Otras: 2 (15%)
Grupo control	20 muertes (34%)	- Hepatitis C recurrente: 5 (24%) - Recurrencia hepatocarcinoma: 5 (24%) - Tumor de novo: 4 (19%) - Evento cardiovascular: 3 (14%) - Fallo multiorgánico post-operatorio: 3 (14%)

Para analizar la supervivencia se ajustó un modelo de regresión de Cox penalizado mediante *Elastic Net*, para seleccionar los factores más asociados al exitus. Estos factores fueron la edad del donante, la existencia de algún episodio de rechazo celular agudo y el tratamiento antiviral post-trasplante. Posteriormente, y como paso confirmatorio, se ajustó un modelo de Cox con los factores seleccionados por *Elastic Net*. El factor asociado de forma más significativa a la supervivencia fue el tratamiento antiviral post-trasplante. Así, el no haber recibido tratamiento antiviral post-trasplante incrementaba el riesgo de mortalidad 12 veces (HR 12,273; $p < 0,001$). De nuevo, no se encontró asociación de la infección VIH con la mortalidad. Ver tabla 15.

Tabla 15.- Factores asociados a la supervivencia (Modelo de Cox tras selección por Elastic Net)

Variables	Estimate	Std Error	HR	Lower.95.	Upper.95.	P.value
Edad donante	0.016	0.012	1.016	0.992	1.04	0.198
Rechazo celular agudo	0.693	0.444	1.999	0.838	4.769	0.118
No tratamiento antiviral post-TH	2.507	0.446	12.273	5.116	29.44	<0.001
AIC	226.334					

e. Otros aspectos:

La incidencia de rechazo celular agudo fue algo superior en el grupo VIH (21% vs 16%), aunque sin diferencias estadísticamente significativas (p 0,57; IC 95% -0,22 – 0,13). Por otra parte, la incidencia de rechazo crónico fue similar en ambos grupos (10% VIH vs 9% controles, p 0,793, IC 95%: -0,15 – 0,11).

La incidencia de infecciones post-trasplante fue superior en el grupo VIH (48% vs 29%), aunque esta diferencia no alcanzó la significación estadística (p 0,082; IC 95% -0,406 – 0,027).

La incidencia de insuficiencia renal post-trasplante fue el doble en el grupo VIH (41%) que en el grupo control (22%), aunque sin diferencias estadísticamente significativas (p 0,065; IC 95%: -0,399 – 0,019).

f. Análisis por periodos temporales:

Con el fin de poner de manifiesto las tendencias temporales en la supervivencia de estos pacientes, analizamos los resultados de los mismos en dos períodos de tiempo: aquellos trasplantados entre 2004-2010 (Periodo 1), frente a aquellos trasplantados entre 2011 y 2015 (Periodo 2). En el Periodo 1 se trasplantaron 18 pacientes VIH/VHC y 37 VHC, mientras que en el período 2, se trasplantaron 11 pacientes VIH/VHC y 21 VHC.

En el primer periodo, la supervivencia de los pacientes coinfectados VIH/VHC fue significativamente inferior a la de los pacientes monoinfectados: 82% vs 91% al primer año, y 59% vs 86% al cuarto año post.TH (p 0,014). Ver figura 23.

En el segundo período (2011-2015), no hubo diferencias significativas entre las supervivencias de ambos grupos de pacientes, si bien destaca unas tasas de supervivencia aumentadas en el grupo de pacientes coinfectados VIH/VHC: 91% vs 90% al primer año post-TH, y 80% vs 69% al quinto año. Ver figura 24.

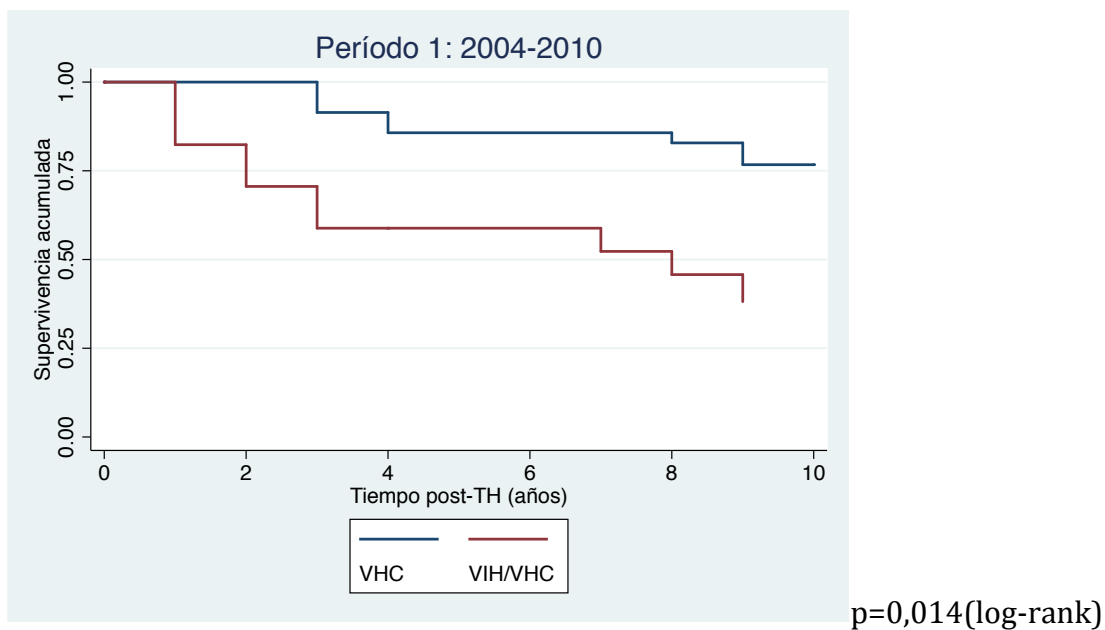


Figura 23.- Supervivencia por grupos en el período 1 (2004-2010). Método de Kaplan-Meier.

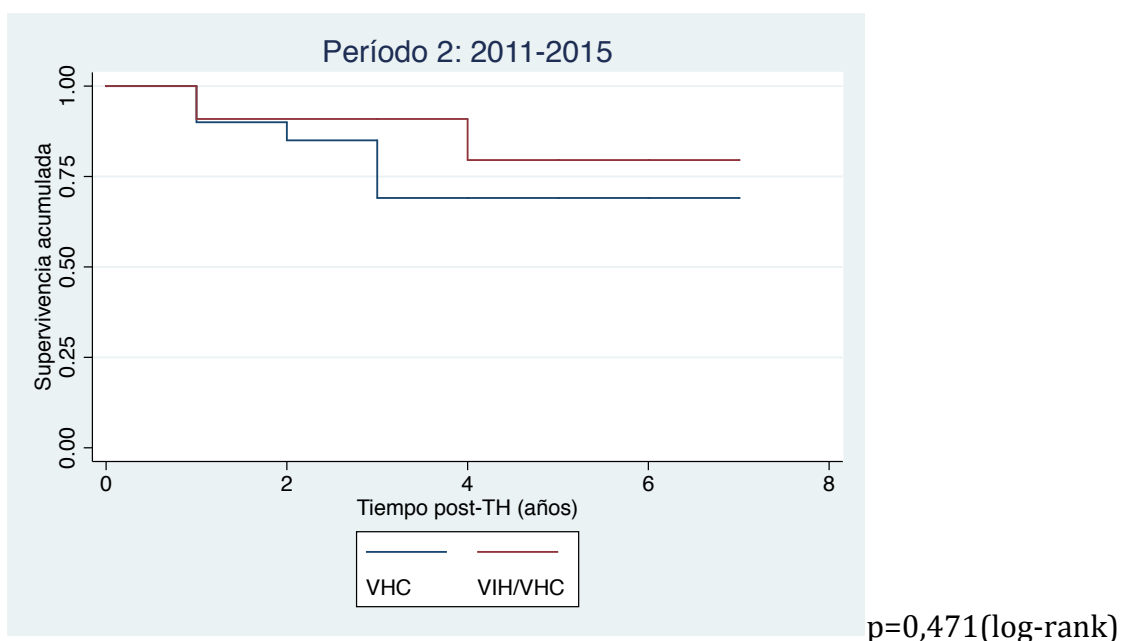


Figura 24.- Supervivencia por grupos en el período 2 (2011-2015). Método de Kaplan-Meier.

La diferencia más relevante producida entre los distintos períodos, es que en el primer periodo se trataron significativamente más pacientes monoinfectados VHC (91%) que pacientes coinfectados VIH/VHC (66%), $p=0,018$; mientras que en el segundo período no hubo diferencias significativas entre los grupos: 81% de

monoinfectados VHC recibieron tratamiento antiviral post-TH, frente a 100% de pacientes coinfectados ($p = 0,122$). Además, como ya se comentó en el apartado (A.h), en el segundo período, 37% de los pacientes con infección VIH había alcanzado RVS antes del TH, frente a ninguno en el primer período.

DISCUSIÓN
Y
CONCLUSIONES FINALES

(A) EVOLUCIÓN POST-TRASPLANTE HEPÁTICO DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN VIH

En la era pre-TARGA, la principal causa de muerte en los pacientes VIH era la evolución a SIDA y el fallecimiento por infecciones oportunistas. En la era de la terapia TARGA, la morbimortalidad por enfermedad hepática en pacientes VIH pasa a ser relevante debido a una mayor supervivencia de los pacientes y se convierte en segunda causa de morbimortalidad³⁴. Debido a este cambio en las causas de muerte, el trasplante hepático emerge como única opción terapéutica para mejorar el pronóstico. Sin embargo, el trasplante hepático en pacientes con infección VIH estaba contraindicado en muchos centros hasta principio de la década de los 2000, debido a los malos resultados previos, con desarrollo de complicaciones infecciosas, toxicidad mitocondrial²⁹⁷ y muerte por SIDA de forma precoz²⁶³⁻²⁶⁵. El uso extendido de medicación antirretroviral de gran actividad o TARGA logró una mayor supervivencia de los pacientes y mejores resultados del trasplante hepático^{243,269,279,270-272,274-278}.

En nuestro centro, tras evidencia en la literatura de que el TH era una opción en estos pacientes se elabora un protocolo para iniciar un protocolo de TH en los pacientes con infección VIH, tal y como se detalla en la introducción. El primer TH en nuestro centro con infección VIH se realiza en junio de 2004.

El primer objetivo de este trabajo fue analizar los resultados en nuestro centro de los pacientes con infección VIH entre 2004 y 2015, con un seguimiento de 5 años post-trasplante.

En cuanto a las **características basales** de los pacientes con infección VIH sometidos a trasplante hepático en nuestro centro se caracterizaban por ser relativamente jóvenes, 47 años de media, y con bajo peso, con un índice de masa corporal medio de 24,3 kg/m², ambos valores muy similares a los descritos en otras cohortes de pacientes VIH trasplantados^{244,245}. La indicación más frecuente de trasplante hepático en nuestra cohorte fue la coinfección VIH/VHC, con o sin hepatocarcinoma, en el 87% de los casos, como es habitual en la mayor parte de

series publicadas^{243,262,269-272,274-277}. Por último, tan sólo seis de los 46 pacientes se trasplantaron por cirrosis secundaria a hepatitis B crónica, con o sin infección delta.

La cifra media de CD4 antes del trasplante fue de 347/mm³. Tres pacientes presentaron cifras < 100/mm³, y por tanto, incumplían este criterio para trasplante²³⁴. Estos pacientes fueron evaluados por el servicio de UEI de forma específica, optándose por el TH debido a que el resto de criterios eran favorables. De ellos, sólo uno de ellos presentó una recidiva grave de la hepatitis C recurrente en forma de hepatitis colestásica fibrosante que terminó con su fallecimiento. Los otros dos pacientes no presentaron recidiva grave de la hepatitis C y siguen vivos (a 4 y 11 años del trasplante).

En cuanto a la historia de la **hepatopatía antes del trasplante**, prácticamente todos habían presentado alguna descompensación hepática previa, ascitis en su mayoría. El valor medio de MELD a la inclusión en LE fue de 17 puntos, que aumentó hasta 19 puntos en el momento del TH. Estos valores están en línea con los estudios previos, aunque 3 puntos superior a la media del estudio español²⁴⁴, que se situaba en 16 puntos. Este aumento en la puntuación MELD apoya la recomendación de remitir de forma precoz a los pacientes VIH a un centro de trasplante ya que la enfermedad hepática progresa rápidamente, especialmente tras la primera descompensación^{46,237-239,246}. Diversos estudios han reportado una baja tasa de remisión para evaluación de TH en pacientes VIH²⁴¹ debido a diversas causas descritas en la introducción, si bien este aspecto no ha sido evaluado en esta tesis por no ser objeto de la misma.

Durante el período de estudio, hubo once pacientes con infección VIH incluidos en **lista de espera de TH** que finalmente no fueron trasplantados. Todos ellos estaban incluidos en LE por cirrosis secundaria hepatitis C crónica, y tres de ellos además tenían un hepatocarcinoma injertado. Cinco de los pacientes fueron excluidos de lista de espera por mejoría de la función hepática, en cuatro casos tras tratamiento antiviral exitoso, y en otro tras colocación de TIPS por ascitis refractaria. Así pues, de entre los 33 pacientes VIH con viremia positiva para VHC

incluidos en LE durante el período de estudio, 4 fueron excluidos de la misma o “delistados” por mejoría tras tratamiento antiviral, lo que se traduce en un 12%, tasa algo inferior a la descrita para pacientes mono infectados por VHC¹⁹⁹⁻²⁰¹, que se sitúa en un 16-28%. Hubo también tres pacientes excluidos por progresión del CHC (“drop-out”). Finalmente, tres pacientes fallecieron estando en LE, todos por complicaciones de la cirrosis, por lo que la tasa de mortalidad en LE en el período de estudio fue del 6,5%. Por tanto, esta tasa fue significativamente inferior a la descrita en los estudios de Ragni²³⁸ y Araiz²⁴⁹, que se situaba en 36% y 35%, respectivamente. Atribuimos este hecho a que nuestro período de estudio incluye el inicio del uso de AAD para el tratamiento de la hepatitis C, mientras que los estudios publicados corresponden a años anteriores donde el único tratamiento antiviral disponible era la biterapia con interferón pegilado y ribavirina, no siempre aplicable a pacientes con cirrosis, en particular si ésta se encontraba descompensada, y con tasas de RVS muy limitadas. Además, la tasa de donación en nuestro medio es elevada, lo que contribuye a una mortalidad reducida en LE, en comparación con otros contextos.

Los factores de **riesgo cardiovascular** “clásicos” antes del trasplante no fueron muy prevalentes en nuestros pacientes, excepto el hábito tabáquico, activo en el 59% de los pacientes, y pasado en el 15%. Dos pacientes ya habían presentado un evento cardiovascular antes del trasplante, en forma de ictus en los dos casos. Llama la atención que tan sólo un 9% de nuestros pacientes tenía antecedentes de dislipemia antes del trasplante, ya que en la población VIH no trasplantada es uno de los factores metabólicos más frecuentes¹⁶³. La diabetes sí se presentó en mayor número de pacientes, de acuerdo a lo observado en la población VIH general^{150,151}, donde puede llegar a duplicar la prevalencia de ésta en la población general. La HTA en nuestros pacientes también fue muy infrecuente, probablemente a causa de la enfermedad hepática avanzada y la hipotensión que condiciona.

El genotipo del **VHC** predominante fue el 1, en un 46% de los pacientes, seguido del 4, en un tercio (33%) de los pacientes, y del 3 en un 21%, datos similares a los observados en la cohorte EuroSIDA⁴¹, a excepción del genotipo 4,

que fue más frecuente en nuestra cohorte (15% vs 33% en la cohorte EuroSIDA). Algo más de la mitad de los pacientes habían recibido tratamiento antiviral antes del trasplante, e incluso estando en lista de espera, pero tan sólo el 27% (n=7) alcanzó RVS antes del trasplante. Esta baja tasa de RVS se debe a la peor respuesta que experimentan los pacientes con cirrosis descompensada, incluso en el caso de los AAD. Hay q señalar que los regímenes de AAD utilizados fueron subóptimos en algunos casos (por ejemplo, sofosbuvir más ribavirina), por no haber otros disponibles en la época.

La edad media del **donante** fue de 49 años, pero con un rango muy amplio (16-76 años), y casi un tercio (29%) de los injertos tenían algún grado de esteatosis. La edad más joven de los donantes probablemente se deba a una selección por parte del grupo trasplantador, conociendo que la edad avanzada de los donantes era un factor asociado a la recurrencia de la hepatitis C. Sólo dos pacientes precisaron un injerto parcial o *split* debido a sus características antropométricas, y sólo uno recibió un injerto tras donación en asistolia, probablemente debido a que el uso de los donantes en asistolia no se empezó a extender en nuestro centro hasta el período final del estudio.

En cuanto a la **supervivencia post-trasplante** de los pacientes con infección VIH en nuestra serie, ésta fue superior a la observada en otras series importantes, incluso a pesar de que la mayoría presentaban coinfección con el VHC, siendo al quinto año post-TH, del 77% en toda la cohorte y del 67% en los pacientes virémicos para VHC. Este hecho probablemente se deba a la contribución de los buenos resultados obtenidos en nuestra cohorte en los últimos años, fruto sobre todo de la disponibilidad de los tratamientos con AAD, como veremos en el siguiente apartado. Todas las series publicadas, que también incluyen una mayoría de pacientes con hepatitis C, muestran resultados obtenidos hasta 2011-2012, previo a la comercialización y uso generalizado de los AAD para el tratamiento de la hepatitis C. La supervivencia en el caso de los pacientes trasplantados por coinfección VIH/VHB, con o sin infección por el virus delta, fue excelente a corto y medio plazo (100%), en línea con los estudios publicados en esta población^{278,279}.

La cifra de células CD4+ fue aumentando progresivamente tras el trasplante hepático, de forma similar a lo descrito en el multicéntrico español²⁴⁴. La viremia del VIH estuvo bien controlada en todos los casos post-TH.

Hubo ocho casos (17%) de **rechazo celular agudo** en los pacientes VIH, cifra inferior a la descrita en otras cohortes^{242,244,245}, donde se situaba en torno al 31-39%. La mayor parte de estos episodios de rechazo ocurrieron entre 2005-2009, cuando aún era muy habitual la utilización de IP como parte del TARGA post-TH, los cuales interaccionaban de forma significativa con los anticalcineurínicos, lo que dificultaba la obtención de niveles plasmáticos estables de los mismos, factor clave en el desarrollo de rechazo. Además, en ese primer período había menos experiencia en nuestro centro en cuanto al manejo global de estos pacientes.

La tasa de **infecciones** post-TH en nuestro centro (39%) fue algo inferior a la descrita en el estudio multicéntrico español²⁹⁸, en el que un 65% de los pacientes presentaron al menos una infección. No hubo ningún caso de infección fúngica invasiva ni ninguna muerte por este motivo.

Cuatro pacientes (9%) presentaron una **neoplasia de novo** tras el trasplante, aunque uno de ellas no era un tumor maligno (paraganglioma localizado en vejiga). Dos de los pacientes fallecieron a causa de la neoplasia, y el restante presentó una leucemia mieloide aguda y sigue vivo tras tratamiento exitoso con quimioterapia. No existen datos en la literatura acerca de la incidencia de neoplasias *de novo* post-TH en pacientes VIH, pero esta tasa no parece aumentada respecto a la población trasplantada.

La **hepatitis C recurrente** ocurrió de forma universal en los 29 pacientes virémicos, y fue grave en casi la mitad de ellos (48%). La incidencia de HCF (17%) fue similar a la descrita en estudios previos (19% en el estudio francés)²⁸², y ésta tuvo un impacto claramente negativo en la supervivencia de los pacientes (50% vs 95% en el primer año post-TH). Además, el subgrupo de pacientes con coinfección VIH/VHC y viremia VHC positiva fue el que presentó significativamente menor supervivencia con respecto al resto de etiologías (86% vs 100% al primer año,

67% vs 92% al 5º año). La mayor parte de los pacientes recibieron tratamiento antiviral post-trasplante, con una RVS global del 87%. El 100% de los pacientes que recibieron tratamiento con AAD alcanzaron RVS, mientras que sólo el 25% de los que recibieron tratamiento con peg-interferón y ribavirina, y el 50% triple terapia con inhibidores de la proteasa de primera generación la alcanzaron. Estas tasas son similares a las observadas en las series publicadas para el caso de los tratamientos con AAD^{291,292}, pero discretamente superiores que el de las demás series en el caso de los tratamientos basados en interferón^{242,284,289}, aunque esta diferencia es poco valorable debido al escaso número de pacientes incluido en este subgrupo. Ningún paciente VIH fue retrasplantado a causa de la hepatitis C recurrente, pero ésta fue la causa de muerte en 6 pacientes (43%). Esta tasa de mortalidad por VHC es similar a la descrita en otras series. En concreto, el 42,5% de los pacientes fallecidos en la serie francesa³⁰⁰ de 109 pacientes, y el 50% en la cohorte española, fueron a causa de la hepatitis C recurrente. De forma paralela, en los dos estudios multicéntricos que evalúan los retrasplantes realizados en pacientes con infección VIH^{305,306}, la hepatitis C recurrente fue de las indicaciones menos frecuente.

Tres pacientes (6,5%) presentaron **trombosis de la arteria hepática**, uno precoz (7 días post-TH), y dos de forma tardía. Se ha descrito una mayor incidencia de complicaciones arteriales en pacientes VIH en algunas series^{302,303} por un riesgo trombótico aumentado, y además fue el primer motivo para realización de un retrasplante en estos pacientes en un estudio multicéntrico³⁰⁵. Dos de estos tres pacientes fueron retrasplantados por esta causa. A señalar que los dos pacientes que presentaron la trombosis de forma tardía, presentaban un hábito tabáquico activo tras el TH.

En el **análisis por períodos** (2004-2010 frente a 2011-2015) se observaron importantes diferencias, siendo superior la supervivencia en el segundo período (96% vs 87% en el primer año, y 83% vs 70% en el quinto año post-TH), si bien estas diferencias no alcanzaron la significación estadística, probablemente debido al escaso número de pacientes incluidos en cada grupo. Varios factores pueden haber influido en estos resultados mejorados en el segundo período. Pese a que los

pacientes del segundo período presentaban edades más avanzadas en el momento del trasplante (50 años vs 44,5 años), también había menos pacientes virémicos para VHC en este segundo período (n=11, frente a 18 en el primer período). Este hecho fue en parte debido a que el 37% de los pacientes del segundo período habían recibido tratamiento viral exitoso, alcanzando la RVS antes del trasplante, ya que este periodo coincide con la comercialización y uso extendido de los agentes antivirales directos (AAD). Los AAD pueden ser administrados de forma segura y eficaz en pacientes con cirrosis hepática, incluso descompensada, mientras que el tratamiento con interferón pegilado y ribavirina, el único disponible durante el primer periodo, estaba contraindicado en pacientes con cirrosis descompensada. La existencia de menos pacientes con viremia VHC en el momento del trasplante se traduce en una menor incidencia de hepatitis C, y consecuentemente, en supervivencias aumentadas, como las observadas en el segundo período. Además, el aprendizaje adquirido en el manejo multi-disciplinar de estos pacientes en nuestro centro, tanto en la selección pre-TH, como en el manejo post-TH, también deben haber contribuido de forma positiva a la mejora de los resultados con el tiempo. Por tanto, podemos afirmar en base a nuestros datos, que los pacientes con infección VIH han pasado de ser una “población especial” con resultados post-trasplante inferiores a la población general, a tener resultados comparables a otras poblaciones (supervivencia 83% al 5º año post-TH). No existen datos en la literatura reciente analizando los resultados de pacientes con infección VIH trasplantados más allá de 2011. Presumiblemente, el uso extendido de los AAD probablemente tendrá un efecto positivo en la supervivencia a corto y largo plazo en otras series, como ocurren en la nuestra.

En conclusión, nuestra serie de pacientes con infección VIH sometidos a trasplante hepático es similar a la descrita en otras series publicadas, con mayoría de coinfección VIH/VHC, bajo IMC y genotipo 1. Los resultados globales en términos de supervivencia a corto y medio plazo se pueden calificar de satisfactorios, en particular en el período más reciente (2011 – 2015), y mejores en muchos aspectos a los descritos en otras serie, probablemente debido a un mayor aprendizaje en el manejo por parte de los profesionales dedicados al

mismo, y en la disponibilidad y uso de los tratamientos con AAD, tanto antes como después del trasplante.

(B) COMPARACIÓN DE LA EVOLUCIÓN POST-TRASPLANTE HEPÁTICO DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN VIH FRENTE A AQUELLOS SIN INFECCIÓN VIH.

En la segunda parte de este trabajo hemos comparado a los 46 pacientes con infección VIH con un grupo control de pacientes no infectados por VIH, para conocer diferencias en cuanto a supervivencia y otros aspectos relevantes en el seguimiento post-trasplante, como son la recurrencia del hepatocarcinoma y la incidencia de enfermedad cardiovascular post-trasplante.

(B.1) Características basales:

Las características pre-TH eran comparables en ambos grupos de pacientes a excepción de la edad y el IMC. Como es habitual en las cohortes de pacientes con infección VIH, éstos son más jóvenes y con un bajo peso corporal. Pese a intentar ajustar por edad en el apareamiento, el grupo de pacientes VIH presentó una edad media al trasplante de 47 años, frente a 51 años en el grupo control. El resto de características, como el sexo, el consumo de alcohol y los factores de riesgo metabólicos eran comparables en ambos grupos, excepto en que el grupo VIH presentó tendencia a un mayor consumo de tabaco, pese a que esta diferencia no alcanzó la significación estadística. Las indicaciones de trasplante hepático también se distribuyeron de forma homogénea entre los grupos, debido al apareamiento.

En cuanto a las características del donante, la diferencia más significativa es que los donantes del grupo VIH eran más jóvenes (48 frente a 56 años), probablemente debido a que se intentaba seleccionar mejores donantes para esta población especial con peores resultados post-TH. Aún así, la presencia de

esteatosis en el donante fue superior en el grupo VIH (29% frente a 13% de los casos), probablemente fruto del azar.

(B.2) Supervivencia global

El dato más destacable es que no se encontraron diferencias significativas en la supervivencia de los pacientes VIH frente al grupo control, aunque ésta mostró tendencia a ser inferior en el caso del grupo VIH: 91% vs 98% al primer año, 82% vs 87% al tercer año, y 77% frente a 81% al quinto año post-TH.

Este hecho apoya nuestra hipótesis de que el trasplante hepático es un procedimiento factible en la población VIH ya que presenta buenos resultados, comparables a los de la población general. Además, se supera ampliamente el umbral de una supervivencia mayor del 50% a los 5 años, utilizado frecuentemente como límite, relativamente arbitrario, para contraindicar una indicación de trasplante hepático.

(B.3) Hepatocarcinoma:

Se ha descrito una incidencia aumentada de hepatocarcinoma en pacientes con infección VIH^{124,126}, e incluso se postula que podría aumentar el número de indicaciones por este motivo en el futuro, debido al aumento de la supervivencia global de los pacientes con infección VIH. Por ello, quisimos describir las características del hepatocarcinoma en nuestra cohorte de pacientes, tanto antes como después del trasplante.

Doce (26%) de los pacientes VIH y 31 (34%) del grupo control se trasplantaron por un hepatocarcinoma. La mayor parte de ellos cumplía criterios de Milán antes del trasplante. En el explante tampoco observamos diferencias significativas, si bien los pacientes del grupo control presentaron tendencia a un mayor número de nódulos y una peor diferenciación histológica en comparación

con los pacientes VIH, mientras que éstos presentaron invasión microvascular en mayor proporción.

Ningún paciente VIH presentó recurrencia post-TH del HCC, frente a ocho del grupo control (25%). Sin embargo, cabe señalar que uno de los pacientes VIH trasplantados por CHC presentó un colangiocarcinoma intrahepático post-trasplante que le terminó ocasionando la muerte. Antes del trasplante, el tumor había sido etiquetado de CHC por criterios de imagen, y se había tratado mediante quimioembolización, presentando necrosis de la práctica totalidad del nódulo tumoral, por lo que no hubo material suficiente para un adecuado diagnóstico histológico del tipo tumoral en el análisis del explante. Aún así, la tasa de recidiva de CHC es superior en el grupo control, y se sitúa discretamente por encima de la tasa de recurrencia media²³³, aunque es poco valorable teniendo en cuenta el escaso número de pacientes analizados.

En el estudio francés de Vibert en 2011²⁹³ se describió una mayor tasa de recurrencia de CHC en los 21 pacientes con infección VIH incluidos en su estudio, en comparación con un grupo de 65 pacientes sin infección VIH (30% vs 15%). Además, esta mayor recurrencia tuvo impacto en la supervivencia, que estaba disminuida en el grupo VIH. Sin embargo, dos estudios multicéntricos realizados posteriormente, uno italiano²⁹⁴ y otro español²⁹⁵, no mostraron mayor recurrencia de CHC post-trasplante en pacientes VIH, ni diferencias en la supervivencia. En cuanto a la tasa de *drop-out* por progresión de CHC en LE, ésta fue del 20% en el grupo VIH, similar a la tasa del estudio de Vibert, situada en 23%. No disponemos de los datos de los pacientes sin infección VIH que presentaron progresión en LE para poder comparar.

Por tanto, nuestros datos confirman los de los estudios italiano y español^{294,295} en los que no había un peor pronóstico del hepatocarcinoma en relación con la infección VIH, y no los del estudio francés²⁹³, en los que hubo mayor recurrencia post-TH y una peor supervivencia en los pacientes VIH.

(B.4) Enfermedad cardiovascular:

La enfermedad cardiovascular es una de las causas más frecuentes de morbimortalidad en los pacientes con infección VIH en la actualidad³⁴, debido en gran parte a su supervivencia aumentada gracias a tratamientos antirretrovirales eficaces, así como a la elevada frecuencia de los factores de riesgo cardiovascular “clásicos” en esta población y a otras causas. Se ha implicado también a algunos agentes antirretrovirales, si bien probablemente aumente más el riesgo cardiovascular una infección VIH no controlada por la inflamación y activación inmune que ocasiona, que los propios fármacos antirretrovirales. La enfermedad cardiovascular también es una de las causas principales de morbimortalidad en los pacientes trasplantados³⁰⁷⁻³⁰⁹. El síndrome metabólico y todos sus componentes son extremadamente frecuentes en la población trasplantada, rondando el 50% de los casos. Sin embargo, no se disponen de datos en la literatura acerca de la prevalencia y/o incidencia de enfermedad cardiovascular tras el trasplante en la población VIH. Así pues, quisimos explorar la misma en nuestra cohorte de pacientes.

No encontramos diferencias significativas en la prevalencia de eventos cardiovasculares entre el grupo VIH y el grupo control: 11% y 12%, respectivamente. Observamos una tendencia a que los pacientes VIH presentasen el ECV a edades más tempranas (49 años frente a 52), aunque también se trasplantaron a edades más jóvenes que el grupo control. Sin embargo, al explorar el tiempo transcurrido entre el trasplante y la ocurrencia del evento, se mantenía la tendencia a que éste apareciese antes en el grupo VIH (2 años frente a 3). De la misma forma, el resto de factores de riesgo cardiovascular clásicos, como la hipertensión arterial, la diabetes y la dislipemia, así como la insuficiencia renal crónica, fueron similares en ambos grupos. El único factor significativamente aumentado en el caso del grupo VIH fue el tabaquismo activo post-trasplante. El tabaquismo puede asociarse a aumento en la incidencia de patología coronaria¹⁵⁰, así como a neoplasia pulmonar, pese a que no observamos este evento en nuestra cohorte.

El escaso número de eventos y de pacientes incluidos, en contraste con el importante número de factores a analizar, imposibilita la realización de un análisis multivariante en condiciones adecuadas para explorar los factores de riesgo asociados a la enfermedad cardiovascular post-trasplante en esta población. A este fin, serían necesarios estudios que incluyeran un mayor número de pacientes. En todo caso, resulta interesante la tendencia a presentar el ECV de manera precoz en nuestro grupo de pacientes VIH, ya que se ha descrito el concepto de “envejecimiento prematuro” en pacientes VIH no trasplantados, basado en los datos de algunos estudios que describen mayor inflamación y desarrollo de aterosclerosis^{176,177,181} en pacientes con infección VIH. Sin embargo, este hecho no ha sido confirmado por otros autores¹⁸².

(C) COMPARACIÓN DE LA EVOLUCIÓN POST-TRASPLANTE HEPÁTICO DE LOS PACIENTES CON COINFECCIÓN POR VIH/VHC Y VIREMIA VHC POSITIVA FRENTE A AQUELLOS CON MONOINFECCIÓN POR VHC

La evolución post-trasplante de los pacientes con hepatitis C y viremia positiva viene condicionada por la recidiva viral post-trasplante, que impacta de forma negativa en la supervivencia a corto y largo plazo¹⁹⁶. En el caso de los pacientes con coinfección VIH/VHC, se han descrito en el pasado casos de recidiva de la hepatitis C particularmente graves y agresivas. En concreto, se reportó una incidencia aumentada de hepatitis colestásica fibrosante^{244,282}. Como hemos visto anteriormente, en nuestra cohorte, el subgrupo de pacientes VIH con viremia VHC positiva en el trasplante fue el que peor supervivencia mostró. Por este motivo, seleccionamos a los pacientes virémicos para su estudio, comparándolos con los monoinfectados por VHC sin infección VIH. El trasplante hepático en pacientes con coinfección VIH/VHC ha sido objeto de estudio en varias series prospectivas^{242,244,245} por la complejidad en su manejo, entre 2008 y 2012.

El segundo objetivo principal de este trabajo fue comparar los resultados, en términos de recurrencia de la hepatitis C y supervivencia global, de los pacientes con coinfección VIH/VHC y viremia VHC positiva frente a aquellos con

monoinfección VHC sometidos a trasplante hepático en nuestro centro, y analizar los factores relacionados a las mismas. Así, se comparó el subgrupo de 29 pacientes con coinfección VIH/VHC y viremia VHC positiva con su grupo control de 58 pacientes con monoinfección VHC.

Como se ha mencionado previamente, **las características basales** de ambos grupos fueron comparables, a excepción del IMC, que fue más bajo en el caso de los pacientes VIH, de forma similar a lo descrito en otras cohortes^{244,245}. La edad también mostró tendencia a ser más baja en el grupo VIH, pero esta vez no mostró diferencias estadísticamente significativas con el grupo control. El MELD en el momento del trasplante fue superior en el grupo VIH (18 vs 17 puntos), aunque esta diferencia no fue significativa. En la cohorte francesa²⁴², esta diferencia de MELD fue superior (18 frente a 14) y los autores atribuyeron el peor estado pre-operatorio de los pacientes VIH a su peor supervivencia tras el trasplante.

Los genotipos del VHC no se distribuyeron de forma homogénea, ya que el genotipo predominante en el grupo de pacientes coinfectados fue el 4, en un 46% de los casos, frente a un 7% en los monoinfectados, en los que predominaba el genotipo 1b, el más frecuente en nuestro medio. En conjunto, el 47% de los pacientes coinfectados presentaban un genotipo 1 (1a o 1b), frente al 55% de pacientes con genotipo 1 en la serie española²⁴⁴ y el 73% y 80% en las series francesa²⁴² y estadounidense²⁴⁵ respectivamente. El genotipo 1 es el que se ha asociado a peores resultados, por lo que una menor presencia de éste en nuestra serie podría explicar nuestros resultados mejorados.

La **recurrencia de la hepatitis C** no mostró grandes diferencias entre los pacientes con o sin infección VIH. La incidencia de hepatitis C recurrente grave, definida como desarrollo de hepatitis C colestásica fibrosante y/o la velocidad rápida de fibrosis, y/o la pérdida del injerto (por retrasplante o éxitus) a causa de la hepatitis C recurrente, fue similar en ambos grupos: 48% en el grupo VIH, y 50% en el grupo control. En la serie estadounidense²⁴⁵ también se describió una incidencia similar de recurrencia grave. Sin embargo, en las series francesa y

española, el grupo de pacientes coinfectados VIH/VHC presentó estadios de fibrosis más avanzados y mayor incidencia de hepatitis colestásica fibrosante. En nuestra serie, el grupo VIH presentó mayor incidencia de HCF (17% vs 10%), pero sin diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, los pacientes VIH que presentaron una HCF tuvieron una supervivencia disminuida, ya que 4 de las 6 muertes por hepatitis C recurrente en pacientes coinfectados, fueron debidas a una HCF.

Realizamos una regresión logística bayesiana para analizar los factores asociados a la recurrencia grave de la hepatitis C en nuestra cohorte. Así, hayamos que el factor que podía predecir con mayor credibilidad el desarrollo de una hepatitis C recurrente grave fue el uso de prednisona post-TH, con una probabilidad del 100%, de forma similar a otros estudios sobre la recurrencia de la hepatitis C realizados en nuestro centro²⁰⁶. El uso de un determinado régimen inmunosupresor no se ha asociado con la gravedad de la hepatitis C en los demás estudios realizados en pacientes coinfectados. Por otra parte, el uso de tacrolimus (frente a ciclosporina) emergió como un factor protector del desarrollo de hepatitis recurrente grave, lo cual no ha sido descrito en la literatura previa. Pese a la asociación protectora de la ciclosporina en la gravedad de la hepatitis C recurrente en pacientes monoinfectados, la discreta mayor potencia inmunosupresora del tacrolimus en esta población con mayor tasa de rechazo podría en parte explicar este hallazgo, especialmente teniendo en cuenta el impacto que el tratamiento del rechazo, muchas veces a base de bolos de corticoides, puede tener en el desarrollo de hepatitis C recurrente. No se encontró evidencia de que el VIH esté relacionado con la gravedad de la hepatitis C. El VIH fue factor de riesgo en las primeras series publicadas, como la francesa²⁴², pero no siempre ha emergido como factor de riesgo en otras series al eliminar otros factores de riesgo asociados a mal pronóstico como IMC bajo, doble trasplante hepato-renal o donante anti-VHC positivo como es el caso de la estadounidense²⁴⁵. Además, los resultados mejorados en el último período en nuestra serie debido a la llegada de los AAD también habrán contribuido a que el VIH no sea un factor de riesgo para el desarrollo de una recurrencia grave. Otros factores que encontramos asociados con la ocurrencia de una hepatitis C grave fueron el MELD pre-TH y la

edad del donante, que aparecen sistemáticamente como factores de riesgo^{242,244,245}. Curiosamente, la no existencia de esteatosis en el donante también presentó una probabilidad del 95% de desarrollo de hepatitis recurrente grave, probablemente poniendo de manifiesto que otros factores, como los mencionados previamente, pueden condicionar el desarrollo de hepatitis en injertos sin esteatosis. Otros factores, como el genotipo del VHC, el IMC pre-TH, no se asociaron al desarrollo de hepatitis C recurrente grave, a diferencia de lo reportado en las series previas. No sorprende que el genotipo no influya dado que gran parte de los pacientes de nuestra serie se han tratado con AAD pangenotípicos y muy eficaces. Además, el antecedente de algún episodio de rechazo y el hepatocarcinoma mostraron una probabilidad moderada (75% y 74%) de desarrollo de hepatitis C recurrente grave.

La mayor parte de los pacientes de ambos grupos recibieron **tratamiento antiviral**. La RVS global fue similar en ambos grupos: 87% en el grupo VIH y 86% en el grupo control. En el grupo VIH, 4 de 8 pacientes tratados alcanzaron la RVS tras tratamiento con biterapia formada por peg-interferón y ribavirina, lo que supone una tasa del 50%, superior a la descrita en estudios realizados en poblaciones de VIH trasplantados, donde la tasa de RVS con biterapia se situaba en 14-21%^{242,284,289}. Sin embargo, el escaso número de pacientes tratados con biterapia en nuestra serie, nos impide extraer conclusiones. Dos de los pacientes coinfectados curados con biterapia eran genotipo 1b, otro era genotipo 4, mientras que el restante era genotipo 3. Hubo 2 pacientes coinfectados tratados con triple terapia con peg-interferón y ribavirina junto con un inhibidor de la proteasa de primera generación (boceprevir o telaprevir), de los cuales sólo uno alcanzó RVS, lo que se traduce en una tasa de respuesta del 50%, similar a la descrita en la corta serie francesa²⁸⁶ de pacientes tratados con triple terapia, con RVS de 43%. Finalmente, la mayor parte de los pacientes coinfectados fueron tratados con regímenes basados en AAD, uno de ellos formado por peg-interferón más sofosbuvir en el contexto del uso compasivo, y todos ellos alcanzaron RVS. Esta excelente tasa de respuesta se corresponde con lo descrito en la literatura para esta población^{291,292}, y se asemeja a las tasas de RVS en otras poblaciones. En cuanto a los pacientes del grupo control, la mayor parte de ellos (n=32 de 51)

también fueron tratados con peg-interferón y ribavirina, pero sólo el 40% alcanzaron la RVS, por lo que un tercio de los pacientes fueron retratados. Siete pacientes recibieron tratamiento con triple terapia, de los cuales seis (86%) alcanzaron RVS, y el resto fueron tratados con regímenes formados por AAD, con una tasa de RVS de 96%. Por tanto, la mayor parte de los pacientes de ambos grupos fueron tratados, con tasas de RVS global próximas al 90%. Así, 20 de los 29 pacientes (69%) del grupo VIH, y 44 de los 58 (76%) del grupo control alcanzaron la RVS post-TH.

En cuanto a la ***supervivencia post-trasplante***, el grupo de pacientes coinfectados presentó una supervivencia algo inferior a la del grupo control de pacientes monoinfectados por VHC, si bien esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Así, los pacientes coinfectados VIH/VHC presentaron una supervivencia de 86%, 71% y 71%, al primer, tercer y quinto año, respectivamente, frente a 95%, 85% y 81% en el grupo control.

Realizamos un análisis de la supervivencia con la ayuda de la técnica “Elastic Net”, que selecciona las variables o factores a introducir en el modelo de Cox para explorar los factores asociados a la supervivencia. El *Elastic Net* nos seleccionó los factores más asociados a la mortalidad, que fueron la edad del donante, la existencia de algún episodio de rechazo celular agudo y el tratamiento antiviral post-trasplante. Posteriormente, y como paso confirmatorio, se ajustó un modelo de Cox con los factores seleccionados por *Elastic Net*. El factor asociado de forma más significativa a la supervivencia fue el tratamiento antiviral post-trasplante. Así, el no haber recibido tratamiento antiviral post-trasplante incrementaba de forma significativa el riesgo de mortalidad 2,5 veces. En la gran parte de los casos, los pacientes que no recibieron tratamiento fue porque presentaban alguna contraindicación al mismo, como un rechazo agudo en el caso de 2 pacientes VIH, contraindicaciones psiquiátricas en otro, y recurrencia del hepatocarcinoma en un paciente control. En otros casos, no habían recibido tratamiento por presentar enfermedad recurrente leve con un bajo estadio de fibrosis en la era pre-AAD, como fue el caso en 1 paciente VIH y 3 pacientes del grupo control. Otro motivo para no recibir tratamiento fue la muerte precoz por

complicaciones post-operatorias en 3 pacientes del grupo control. A destacar que dos pacientes del grupo VIH no recibieron tratamiento por su mala adherencia a las visitas y a tratamientos médicos. De nuevo, no se encontró asociación de la infección VIH con la mortalidad. Este hecho no es acorde con las series publicadas^{242,244,245}, probablemente porque todas fueron realizadas en la era previa a la llegada de los AAD. Como hemos visto, el uso extendido de los AAD ha equiparado las tasas de RVS de los pacientes con y sin infección VIH, y con ello, ha mejorado la supervivencia de los pacientes. Además, el manejo post-trasplante de la población VIH ha ido mejorando con el tiempo. De todas formas, nuestra serie incluye un número limitado de pacientes y ha de ser interpretado con precaución.

El ***análisis por períodos*** (2004-2010 vs 2011-2015) revela diferencias significativas en la supervivencia, estando ésta significativamente aumentada en el segundo período en el grupo de pacientes coinfectados VIH/VHC, dónde incluso supera a la de los monoinfectados VHC (91% vs 90% al primer año post-TH, y 80% vs 69% al quinto año). Estas tasas contrastan con las del primer periodo, en el que la supervivencia de los pacientes coinfectados VIH/VHC fue significativamente inferior a la de los pacientes monoinfectados: 82% vs 91% al primer año, y 59% vs 86% al cuarto año post-TH.

Estas diferencias temporales ya fueron descritas por Locke²⁶² en un estudio del registro estadounidense (SRTR), en el que incluyeron 180 pacientes VIH (55% VHC+) apareados con trasplantados no infectados por VIH; y los compararon 2 cohortes temporales: aquellos trasplantados entre 2002 y 2007 frente a aquellos trasplantados entre 2008 y 2011. En su estudio, observaron mejores resultados en el segundo período de tiempo, que se asemejaban a los resultados de los pacientes no infectados por VIH, de forma similar a lo que vemos en nuestra serie. No obstante, como señalan los autores, el subgrupo de pacientes coinfectados VIH/VHC+ presentaron peores resultados, independientemente de la era en la que fueron trasplantados. Ya que incluyen pacientes trasplantados hasta 2011, es muy probable que no hayan podido recibir tratamiento antiviral exitoso de forma precoz, dado que los AAD empezaron a estar disponibles a partir de 2014-2015, y como hemos visto, los

tratamientos basados en interferón tenían tasas de RVS modestas y no siempre eran aplicables, lo que muy probablemente haya afectado a las tasas de supervivencia disminuidas en el subgrupo de pacientes coinfectados VIH/VHC.

No pudimos realizar un análisis de los factores asociados a la supervivencia por períodos dado el escaso número de pacientes en cada subgrupo, pero observamos algunos hechos relevantes que podrían explicar las diferencias en las tasas acumuladas de supervivencia expuestas previamente. La diferencia más importante producida entre los distintos períodos, es que en el primer período se trataron significativamente más pacientes mono infectados VHC (91%) que pacientes coinfectados VIH/VHC (66%), mientras que no hubo diferencias en el segundo período (81% vs 100% de pacientes tratados, respectivamente). Así pues, pensamos que el tratamiento antiviral exitoso es el factor clave que ha producido mayores beneficios en términos de supervivencia de los pacientes. Hay otros factores que pueden haber contribuido a los resultados mejorados en el segundo período, como una mejor selección pre-TH de los pacientes con infección VIH, y un mayor aprendizaje en nuestro centro de su manejo global y multidisciplinar.

CONCLUSIONES GLOBALES

Nuestro trabajo refleja los cambios producidos en el tiempo en una población muy concreta, los pacientes infectados por el VIH, de una técnica específica y de elevada complejidad, como es el trasplante hepático.

A continuación se resumen las conclusiones globales del mismo:

- (1) Los pacientes con infección VIH llegaron al trasplante a edades más jóvenes y con bajo peso corporal, en comparación con pacientes sin infección VIH.
- (2) El genotipo 1 en su conjunto fue el más frecuente en los pacientes coinfectados VIH/VHC, aunque el genotipo 4 también fue muy frecuente en nuestra serie (33%). En los pacientes mono infectados por VHC, el genotipo más frecuente fue el 1b.
- (3) La incidencia de hepatitis C recurrente fue similar en los pacientes coinfectados VIH/VHC y mono infectados VHC. El uso de prednisona, el MELD pre-TH y la edad del donante se asociaron con el desarrollo de hepatitis C recurrente.
- (4) Los pacientes coinfectados VIH/VHC que presentaron una hepatitis colestásica fibrosante presentaron peor supervivencia, en particular si se trasplantaron en el primer período (entre 2004 y 2010)
- (5) La mayor parte de pacientes con hepatitis C recurrente, tanto mono infectados VHC como coinfectados VIH/VHC, recibieron tratamiento antiviral post-trasplante, con tasas de RVS global cercanas al 90% en ambos grupos

- (6) No hubo diferencias significativas en la supervivencia de pacientes coinfectados VIH/VHC con viremia positiva frente a monoinfectados VHC. El no recibir tratamiento antiviral post-trasplante se asoció de forma significativa con la mortalidad.
- (7) El VIH no se asoció con el desarrollo de hepatitis C recurrente ni con la supervivencia en los análisis multivariados
- (8) Los pacientes con coinfección VIH/VHB, con o sin hepatitis delta, tienen una tasa de supervivencia excelente, y similar a la de pacientes con hepatitis B no infectados por VIH
- (9) A lo largo del tiempo, los resultados del trasplante hepático en pacientes VIH en nuestro centro han mejorado de forma notable, lo que se ha traducido en un aumento de la supervivencia
- (10) Los pacientes con infección VIH trasplantados por hepatocarcinoma no presentaron mayor recurrencia del mismo post-TH en comparación con los pacientes sin infección VIH
- (11) Los pacientes con infección VIH trasplantados no presentaron mayor incidencia de eventos cardiovasculares post-TH, si bien éstos se presentaron de manera más precoz, en comparación con los pacientes sin infección VIH.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Unaid. UNAIDS website. 2018:6.
2. Iroezindu M. Disparities in the magnitude of human immunodeficiency virus-related opportunistic infections between high and low/middle-income countries: Is highly active antiretroviral therapy changing the trend? *Ann Med Health Sci Res*. 2016;6(1):4. doi:10.4103/2141-9248.180234
3. Graham CS, Baden L, Yu E, et al. Influence of Human Immunodeficiency Virus Infection on the Course of Hepatitis C Virus Infection: A Meta-Analysis. *Clin Infect Dis*. 2001;33(4):562-569. doi:10.1086/321909
4. Deng LP, Gui XE, Zhang YX, Gao SC, Yang RR. Impact of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2009;15(8):996-1003. doi:10.3748/wjg.15.996
5. Merchante N, Merino E, López-Aldeguer J, et al. Increasing Incidence of Hepatocellular Carcinoma in HIV-Infected Patients in Spain. *Clin Infect Dis*. 2012;56(1):143-150. doi:10.1093/cid/cis777
6. *Global Hepatitis Report, 2017*; 2017.
7. Padian NS, Shiboski SC, Jewell NP. The Effect of Number of Exposures on the Risk of Heterosexual HIV Transmission. *J Infect Dis*. 1990;161(5):883-887. doi:10.1093/infdis/161.5.883
8. Plummer FA, Simonsen JN, Cameron DW, et al. Cofactors in Male-Female Sexual Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1. *J Infect Dis*. 1991;163(2):233-239. doi:10.1093/infdis/163.2.233
9. European Collaborative Study. Children born to women with HIV-1 infection: natural history and risk of transmission. *Lancet*. 1991;337(8736):253-260. doi:10.1016/0140-6736(91)90866-N
10. Mackewicz E, Levy JA, Yang LC, Lifson JD. Non-cytolytic CD8 T-cell anti-HIV responses in primary HIV-1 infection. *Lancet*. 1994;344(8938):1671-1673. doi:10.1016/S0140-6736(94)90459-6
11. Koup RA, Safrit JT, Cao Y, et al. Temporal association of cellular immune responses with the initial control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 syndrome. *J Virol*. 1994;68(7):4650 LP -

- 4655.
12. Molina JAP. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el VIH. 2019.
 13. Lindenbach BD, Rice CM. Unravelling hepatitis C virus replication from genome to function. *Nature*. 2005;436(7053):933-938.
doi:10.1038/nature04077
 14. Conry-Cantilena C, VanRaden M, Gobble J, et al. Routes of Infection, Viremia, and Liver Disease in Blood Donors Found to Have Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med*. 1996;334(26):1691-1696.
doi:10.1056/NEJM199606273342602
 15. Donahue JG, Muñoz A, Ness PM, et al. The Declining Risk of Post-Transfusion Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med*. 1992;327(6):369-373.
doi:10.1056/NEJM199208063270601
 16. Pereira B., Wright T, Schmid C, Levey A, Group TNEOBHCS. A controlled study of hepatitis C transmission by organ transplantation. *Lancet*. 1995;345(8948):484-487. doi:10.5555/uri:pii:S0140673695905839
 17. Katsoulidou A, Paraskevis D, Kalapothaki V, et al. Molecular epidemiology of a hepatitis C virus outbreak in a haemodialysis unit. Multicentre Haemodialysis Cohort Study on Viral Hepatitis. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14(5):1188-1194. doi:10.1093/ndt/14.5.1188
 18. Macías J, Palacios RB, Claro E, et al. High prevalence of hepatitis C virus infection among noninjecting drug users: association with sharing the inhalation implements of crack. *Liver Int*. 2008;28(6):781-786.
doi:10.1111/j.1478-3231.2008.01688.x
 19. Roberts EA, Yeung L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2002;36(5B):s106-s113.
doi:10.1053/jhep.2002.36792
 20. Chan DPC, Sun H-Y, Wong HTH, Lee S-S, Hung C-C. Sexually acquired hepatitis C virus infection: a review. *Int J Infect Dis*. 2016;49:47-58.
doi:10.1016/j.ijid.2016.05.030
 21. Schiff ER. Hepatitis C among health care providers: Risk factors and possible prophylaxis. *Hepatology*. 1992;16(5):1300-1301.

- doi:10.1002/hep.1840160528
22. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol*. 2014;61(1). doi:10.1016/j.jhep.2014.07.012
 23. Maasoumy B, Wedemeyer H. Natural history of acute and chronic hepatitis C. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012;26(4):401-412. doi:10.1016/j.bpg.2012.09.009
 24. Kurosaki M, Hosokawa T, Matsunaga K, et al. Hepatic steatosis in chronic hepatitis C is a significant risk factor for developing hepatocellular carcinoma independent of age, sex, obesity, fibrosis stage and response to interferon therapy. *Hepatol Res*. 2010;40(9):870-877. doi:10.1111/j.1872-034X.2010.00692.x
 25. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet*. 1997;349(9055):825-832. doi:10.1016/S0140-6736(96)07642-8
 26. Conde I, Vinaixa C, Berenguer M. Hepatitis C-related cirrhosis. Current status. *Med Clin (Barc)*. 2017;148(2). doi:10.1016/j.medcli.2016.09.019
 27. Negro F, Forton D, Craxì A, Sulkowski MS, Feld JJ, Manns MP. Extrahepatic Morbidity and Mortality of Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1345-1360. doi:10.1053/j.gastro.2015.08.035
 28. Simmons B, Saleem J, Heath K, Cooke GS, Hill A. Long-term treatment outcomes of patients infected with hepatitis C virus: A systematic review and meta-analysis of the survival benefit of achieving a sustained virological response. *Clin Infect Dis*. 2015;61(5):730-740. doi:10.1093/cid/civ396
 29. Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-ytter Y. Eradication of Hepatitis C Virus Infection and the Development of Hepatocellular Carcinoma. *Ann Intern Med*. 2013;158(5):329-337.
 30. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001;358(9286):958-965. doi:10.1016/S0140-6736(01)06102-5
 31. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med*. 2002;347(13):975-982. doi:10.1056/NEJMoa020047

32. European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol.* 2017;66(1):153-194. doi:10.1016/j.jhep.2016.09.001
33. Lohse N, Hansen A-BE, Pedersen G, et al. Survival of Persons with and without HIV Infection in Denmark, 1995–2005 Survival in Patients with HIV Infection. *Ann Intern Med.* 2007;146(2):87-95. doi:10.7326/0003-4819-146-2-200701160-00003
34. Smith CJ, Ryom L, Weber R, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): A multicohort collaboration. *Lancet.* 2014;384(9939):241-248. doi:10.1016/S0140-6736(14)60604-8
35. Grabovac I, Veronese N, Stefanac S, et al. Human Immunodeficiency Virus Infection and Diverse Physical Health Outcomes: An Umbrella Review of Meta-analyses of Observational Studies. *Clin Infect Dis.* 2019;(Xx):1-7. doi:10.1093/cid/ciz757
36. Mocroft A, Brettle R, Kirk O, et al. Changes in the cause of death among HIV positive subjects across Europe: Results from the EuroSIDA study. *Aids.* 2002;16(12):1663-1671. doi:10.1097/00002030-200208160-00012
37. Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N, et al. DSG. Liver-Related Deaths in Persons Infected With the Human Immunodeficiency Virus. *Arch Intern Med.* 2006;166:1663-1671.
38. Martínez E, Milinkovic A, Buira E, et al. Incidence and causes of death in HIV-infected persons receiving highly active antiretroviral therapy compared with estimates for the general population of similar age and from the same geographical area. *HIV Med.* 2007;8(4):251-258. doi:10.1111/j.1468-1293.2007.00468.x
39. Rosenthal E, Pialoux G, Bernard N, et al. Liver-related mortality in human-immunodeficiency-virusinfected patients between 1995 and 2003 in the French GERMIVIC joint study group network (MORTAVIC 2003 study). *J Viral Hepat.* 2007;14(3):183-188. doi:10.1111/j.1365-2893.2006.00791.x
40. Platt L, Easterbrook P, Gower E, et al. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: A global systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(7). doi:10.1016/S1473-3099(15)00485-

41. Soriano V, Mocroft A, Rockstroh J, et al. Spontaneous Viral Clearance, Viral Load, and Genotype Distribution of Hepatitis C Virus (HCV) in European HIV-Infected Patients with Anti-HCV Antibodies. *J Infect Dis.* 2009;199(10):1556-1557. doi:10.1086/598610
42. Greub G, Lederberger B, Battegay M, et al. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study G. *Lancet (London, England).* 2000;356:1800-1805.
43. Danta M, Semmo N, Fabris P, et al. Impact of HIV on Host-Virus Interactions during Early Hepatitis C Virus Infection. *J Infect Dis.* 2008;197(11):1558-1566. doi:10.1086/587843
44. Matthews-Greer JM, Caldito GC, Adley SD, et al. Comparison of Hepatitis C Viral Loads in Patients with or without Human Immunodeficiency Virus. *Clin Vaccine Immunol.* 2002;8(4):690-694. doi:10.1128/cdli.8.4.690-694.2001
45. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. *Hepatology.* 1999;30(4):1054-1058. doi:10.1002/hep.510300409
46. Pineda JA, García-García JA, Aguilar-Guisado M, et al. Clinical progression of hepatitis C virus-related chronic liver disease in human immunodeficiency virus-infected patients undergoing highly active antiretroviral therapy. *Hepatology.* 2007;46(3):622-630. doi:10.1002/hep.21757
47. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: A meta-analysis. *Aids.* 2008;22(15):1979-1991. doi:10.1097/QAD.0b013e32830e6d51
48. Puoti M, Bonacini M, Spinetti A, et al. Liver Fibrosis Progression Is Related to CD4 Cell Depletion in Patients Coinfected with Hepatitis C Virus and Human Immunodeficiency Virus. *J Infect Dis.* 2001;183(1):134-137. doi:10.1086/317644
49. Garba ML, Pilcher CD, Bingham AL, Eron J, Frelinger JA. HIV Antigens Can Induce TGF- β -Producing Immunoregulatory CD8⁺ T Cells. *J Immunol.* 2002;168(5):2247-2254. doi:10.4049/jimmunol.168.5.2247
50. Safadi R, Ohta M, Alvarez CE, et al. Immune stimulation of hepatic

- fibrogenesis by CD8 cells and attenuation by transgenic interleukin-10 from hepatocytes. *Gastroenterology*. 2004;127(3):870-882.
doi:10.1053/j.gastro.2004.04.062
51. Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, et al. Hepatitis C Virus Infection and Diabetes: Direct Involvement of the Virus in the Development of Insulin Resistance. *Gastroenterology*. 2004;126(3):840-848. doi:10.1053/j.gastro.2003.11.056
 52. Blanco F, Barreiro P, Ryan P, et al. Risk factors for advanced liver fibrosis in HIV-infected individuals: Role of antiretroviral drugs and insulin resistance. *J Viral Hepat*. 2011;18(1):11-16. doi:10.1111/j.1365-2893.2009.01261.x
 53. Lin W, Weinberg EM, Tai AW, et al. HIV Increases HCV Replication in a TGF- β 1-Dependent Manner. *Gastroenterology*. 2008;134(3):803-811.
doi:10.1053/j.gastro.2008.01.005
 54. Bruno R, Galastri S, Sacchi P, et al. Gp120 modulates the biology of human hepatic stellate cells: A link between HIV infection and liver fibrogenesis. *Gut*. 2010;59(4):513-520. doi:10.1136/gut.2008.163287
 55. Balagopal A, Philp FH, Astemborski J, et al. Human Immunodeficiency Virus-Related Microbial Translocation and Progression of Hepatitis C. *Gastroenterology*. 2008;135(1):226-233. doi:10.1053/j.gastro.2008.03.022
 56. Verma S, Wang C-H, Govindarajan S, Kanel G, Squires K, Bonacini M. Do Type and Duration of Antiretroviral Therapy Attenuate Liver Fibrosis in HIV--Hepatitis C Virus--Coinfected Patients? *Clin Infect Dis*. 2005;42(2):262-270.
doi:10.1086/499055
 57. Suárez-Zarracina T, Valle-Garay E, Collazos J, et al. Didanosine (ddI) associates with increased liver fibrosis in adult HIV-HCV coinfecting patients. *J Viral Hepat*. 2012;19(10):685-693. doi:10.1111/j.1365-2893.2012.01596.x
 58. TOVO CV, BECKER SC da C, ALMEIDA PRL de, GALPERIM B, CHAVES S. PROGRESSION OF LIVER FIBROSIS IN MONOINFECTED PATIENTS BY HEPATITIS C VIRUS AND COINFECTED BY HCV AND HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS. *Arq Gastroenterol*. 2013;50:19-22.
 59. Mazzocato S, Orsetti E, Gesuita R, Piraccini F, Drenaggi D, Barchiesi F. Comparison of liver fibrosis progression in HIV/HCV co-infected and HCV mono-infected patients by transient elastometry. *Scand J Infect Dis*. 2014;46(11):797-802. doi:10.3109/00365548.2014.952245

60. Grünhage F, Wasmuth J-C, Herkenrath S, et al. Transient elastography discloses identical distribution of liver fibrosis in chronic hepatitis C between HIV-negative and HIV-positive patients on HAART. *Eur J Med Res*. 2010;15(4):139. doi:10.1186/2047-783X-15-4-139
61. Souza AR, Tovo C V, Mattos AA, Chaves S. There is no difference in hepatic fibrosis rates of patients infected with hepatitis C virus and those co-infected with HIV . *Brazilian J Med Biol Res* . 2008;41:223-228.
62. Sterling RK, Wegelin JA, Smith PG, et al. Similar Progression of Fibrosis Between HIV/HCV-Infected and HCV-Infected Patients: Analysis of Paired Liver Biopsy Samples. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(12):1070-1076. doi:https://doi.org/10.1016/j.cgh.2010.08.004
63. Rohrbach J, Robinson N, Harcourt G, et al. Cellular immune responses to HCV core increase and HCV RNA levels decrease during successful antiretroviral therapy. *Gut*. 2010;59(9):1252-1258. doi:10.1136/gut.2009.205971
64. Macias J, Castellano V, Merchante N, et al. Effect of antiretroviral drugs on liver fibrosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis C : harmful impact of nevirapine. *Aids*. 2004;16(October 2003):1451-1458. doi:10.1097/01.aids.0000111417.91384.fd
65. Martín-Carbonero L, Benhamou Y, Puoti M, et al. Incidence and predictors of severe liver fibrosis in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic hepatitis C: A European collaborative study. *Clin Infect Dis*. 2004;12(4):249-250. doi:10.1097/01.idc.0000130889.35482.ee
66. Bräu N, Salvatore M, Ríos-Bedoya CF, et al. Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfected patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy. *J Hepatol*. 2006;44(1):47-55. doi:10.1016/j.jhep.2005.07.006
67. Sulkowski MS, Higgins Y, Brinkley SC, et al. Rapid fibrosis progression among HIV/hepatitis C virus-co-infected adults. *Aids*. 2007;21(16):2209-2216. doi:10.1097/QAD.0b013e3282f10de9
68. Pineda JA, Macías J, Mira JA, I K. HAART and the liver: : Friend or foe ? *Eur J Med Res*. 2010:93-96.
69. Salmon-Ceron D, Nahon P, Layese R, et al. Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus (HCV) Co-infected Patients With Cirrhosis Are No

- Longer at Higher Risk for Hepatocellular Carcinoma or End-Stage Liver Disease as Compared to HCV Mono-infected Patients. *Hepatology*. 2019. doi:10.1002/hep.30400
70. Fleming CA, Craven DE, Thornton D, Tumilty S, Nunes D. Hepatitis C Virus and Human Immunodeficiency Virus Coinfection in an Urban Population: Low Eligibility for Interferon Treatment. *Clin Infect Dis*. 2003;36(1):97-100. doi:10.1086/344907
 71. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, et al. Pegylated Interferon Alfa-2b vs Standard Interferon Alfa-2b, Plus Ribavirin, for Chronic Hepatitis C in HIV-Infected PatientsA Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2004;292(23):2839-2848. doi:10.1001/jama.292.23.2839
 72. Chung RT, Andersen J, Volberding P, et al. Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin versus Interferon Alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C in HIV-Coinfected Persons. *N Engl J Med*. 2004;351(5):451-459. doi:10.1056/NEJMoa032653
 73. Laguno M, Cifuentes C, Murillas J, et al. Randomized trial comparing pegylated interferon α -2b versus pegylated interferon α -2a, both plus ribavirin, to treat chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus patients. *Hepatology*. 2009;49(1):22-31. doi:10.1002/hep.22598
 74. Rodriguez-Torres M, Slim J, Bhatti L, et al. Peginterferon alfa-2a Plus Ribavirin for HIV-HCV Genotype 1 Coinfected Patients: A Randomized International Trial. *HIV Clin Trials*. 2012;13(3):142-152. doi:10.1310/hct1303-142
 75. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, et al. Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection in HIV-Infected Patients. *N Engl J Med*. 2004;351(5):438-450. doi:10.1056/NEJMoa040842
 76. Osinusi A, Townsend K, Kohli A, et al. Virologic Response Following Combined Ledipasvir and Sofosbuvir Administration in Patients With HCV Genotype 1 and HIV Co-infectionLedipasvir and Sofosbuvir for HCV and HIVLedipasvir and Sofosbuvir for HCV and HIV. *JAMA*. 2015;313(12):1232-1239. doi:10.1001/jama.2015.1373
 77. Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, et al. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and

- HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): A non-randomised, open-label trial. *Lancet HIV*. 2015;2(8). doi:10.1016/S2352-3018(15)00114-9
78. Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *N Engl J Med*. 2015;150721143019008. doi:10.1056/NEJMoa1503153
 79. Sulkowski MS, Eron JJ, Wyles D, et al. Ombitasvir, paritaprevir co-dosed with ritonavir, dasabuvir, and ribavirin for hepatitis C in patients co-infected with HIV-1: a randomized trial. *JAMA*. 2015;313(12). doi:doi:10.1001/jama.2015.1328
 80. Sarpel D, Dieterich DT. C-WORTHY: the beginning of the rise of elbasvir and grazoprevir for the treatment of hepatitis C genotype 1 mono and HIV co-infected patients. *Ann Transl Med*. 2016;4(S1):S12-S12. doi:10.21037/atm.2016.09.22
 81. Schwabl P, Mandorfer M, Steiner S, et al. Interferon-free regimens improve portal hypertension and histological necroinflammation in HIV/HCV patients with advanced liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(1):139-149. doi:10.1111/apt.13844
 82. Salmon-Ceron D, Lewden C, Morlat P, et al. Liver disease as a major cause of death among HIV infected patients: role of hepatitis C and B viruses and alcohol. *J Hepatol*. 2005;42(6):799-805. doi:10.1016/j.jhep.2005.01.022
 83. Kellerman SE, Hanson DL, Mcnaghten AD, Fleming PL. Prevalence of Chronic Hepatitis B and Incidence of Acute Hepatitis B Infection in Human Immunodeficiency Virus – Infected Subjects. *J Infect Dis*. 2003;188:571-577.
 84. Colin JF, Cazals-Hatem D, Lioriot MA, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology*. 1999;29(4):1306-1310. doi:10.1002/hep.510290447
 85. Weller IVD, Brown A, Morgan B, et al. Spontaneous loss of HBeAg and the prevalence of HTLV-III/LAV infection in a cohort of homosexual hepatitis B virus carriers and the implications for antiviral therapy. *J Hepatol*. 1986;3:S9-S16. doi:10.1016/S0168-8278(86)80095-2
 86. Eskild A, Magnus P, Petersen G, et al. Hepatitis B antibodies in HIV-infected homosexual men are associated with more rapid progression to AIDS. *AIDS*. 1992;6(6).

87. Di Martino V, Thevenot T, Colin JF, et al. Influence of HIV infection on the response to interferon therapy and the long-term outcome of chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2002;123(6):1812-1822. doi:10.1053/gast.2002.37061
88. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R, et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet*. 2002;360(9349):1921-1926. doi:10.1016/S0140-6736(02)11913-1
89. Fang J, Wright TL, Lau JY. Fibrosing cholestatic hepatitis in patient with HIV and hepatitis B. *Lancet*. 1993;1175.
90. Benhamou Y. Antiretroviral Therapy and HIV/Hepatitis B Virus Coinfection. *Clin Infect Dis*. 2004;38(Supplement_2):S98-S103. doi:10.1086/381451
91. Puoti M, Cozzi-Lepri A, Ancarani F, et al. The management of hepatitis B virus/HIV-1 co-infected patients starting their first HAART regimen. Treating two infections for the price of one drug? *Antivir Ther*. 2004;9(5):811-817.
92. Puoti M, Bruno R, Soriano V, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: Epidemiological features, clinical presentation and outcome. *Aids*. 2004;18(17):2285-2293. doi:10.1097/00002030-200411190-00009
93. Bonacini M, Louie S, Bzowej N, Wohl AR. Survival in patients with HIV infection and viral hepatitis... : AIDS. *AIDS Clin Sci*. 2014;18(15):2039-2045.
94. Hoffmann C, Seaberg E, Young S, et al. Hepatitis B and long-term HIV outcomes in co-infected HAART recipients. *AIDS*. 2009;23(14):1881-1889. doi:10.1097/QAD.0b013e32832e463a
95. Dore GJ, Soriano V, Rockstroh JK, et al. Frequent hepatitis B virus (HBV) rebound among HIV – HBV coinfecting patients following antiretroviral therapy interruption in the SMART study. *AIDS*. 2010;24(6):857-865. doi:10.1097/QAD.0b013e328334bddd
96. Chander G, Lau B, Moore RD. Hazardous Alcohol Use: A Risk Factor for Non-Adherence and Lack of Suppression in HIV Infection. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43(4).
97. Monroe AK, Lau B, Mugavero MJ, et al. Heavy Alcohol Use Is Associated With Worse Retention in HIV Care. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;73(4).
98. Chander G, Josephs J, Fleishman JA, et al. Alcohol use among HIV-infected

- persons in care: results of a multi-site survey. *HIV Med.* 2008;9(4):196-202. doi:10.1111/j.1468-1293.2008.00545.x
99. Galvan FH, Bing EG, Fleishman JA, et al. The prevalence of alcohol consumption and heavy drinking among people with HIV in the United States: results from the HIV Cost and Services Utilization Study. *J Stud Alcohol.* 2002;63(2):179-186. doi:10.15288/jsa.2002.63.179
 100. Williams EC, Bradley KA, Balderson BH, et al. Alcohol and Associated Characteristics Among Older Persons Living With Human Immunodeficiency Virus on Antiretroviral Therapy. *Subst Abus.* 2014;35(3):245-253. doi:10.1080/08897077.2014.890997
 101. Lonergan JT, Behling C, Pfander H, Hassanein TI, Mathews WC. Hyperlactatemia and Hepatic Abnormalities in 10 Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients Receiving Nucleoside Analogue Combination Regimens. *Clin Infect Dis.* 2002;31(1):162-166. doi:10.1086/313912
 102. Moyle G. Clinical manifestations and management of antiretroviral nucleoside analog-related mitochondrial toxicity. *Clin Ther.* 2000;22(8):911-936. doi:10.1016/S0149-2918(00)80064-8
 103. Mokrzycki MH, Harris C, May H, Laut J, Palmisano J. Lactic Acidosis Associated with Stavudine Administration: A Report of Five Cases. *Clin Infect Dis.* 2002;30(1):198-200. doi:10.1086/313594
 104. Nishijima T, Gatanaga H, Shimbo T, et al. Traditional but not HIV-related factors are associated with nonalcoholic fatty liver disease in asian patients with HIV-1 infection. *PLoS One.* 2014;9(1):1-6. doi:10.1371/journal.pone.0087596
 105. Price JC, Seaberg EC, Latanich R, et al. Risk factors for fatty liver in the multicenter AIDS cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(5):695-704. doi:10.1038/ajg.2014.32
 106. Macías J, González J, Tural C, et al. Prevalence and factors associated with liver steatosis as measured by transient elastography with controlled attenuation parameter in HIV-infected patients. *Aids.* 2014;28(9):1279-1287. doi:10.1097/QAD.0000000000000248
 107. Sulyok M, Makara M, Rupnik Z, et al. Hepatic steatosis in individuals living with HIV measured by controlled attenuation parameter: A cross-sectional

- study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27(6):679-685.
doi:10.1097/MEG.0000000000000339
108. Morse CG, McLaughlin M, Matthews L, et al. Nonalcoholic steatohepatitis and hepatic fibrosis in HIV-1-monoinfected adults with elevated aminotransferase levels on antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2015;60(10):1569-1578. doi:10.1093/cid/civ101
 109. Lui G, Wong VWS, Wong GLH, et al. Liver fibrosis and fatty liver in Asian HIV-infected patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(4):411-421.
doi:10.1111/apt.13702
 110. N. C-C, A. D, G. C, et al. Nonalcoholic fatty liver disease among HIV-infected persons. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;50(5):464-473.
doi:http://dx.doi.org/10.1097/QAI.0b013e318198a88a
 111. Guaraldi G, Squillace N, Stentarelli C, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in HIV-Infected Patients Referred to a Metabolic Clinic: Prevalence, Characteristics, and Predictors. *Clin Infect Dis*. 2008;47(2):250-257.
doi:10.1086/589294
 112. Sulkowski MS, Torbenson M, Moore RD, et al. Hepatic steatosis and antiretroviral drug use among adults coinfecting with HIV and hepatitis C virus. *Aids*. 2005;19(6):585-592.
doi:10.1097/01.aids.0000163935.99401.25
 113. Castéra L, Loko MA, Le Bail B, et al. Hepatic steatosis in HIV-HCV coinfecting patients in France: Comparison with HCV monoinfected patients matched for body mass index and HCV genotype. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(11-12):1489-1498. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03533.x
 114. Sterling RK, Contos MJ, Smith PG, et al. Steatohepatitis: Risk factors and impact on disease severity in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfection. *Hepatology*. 2008;47(4):1118-1127.
doi:10.1002/hep.22134
 115. Woreta TA, Sutcliffe CG, Mehta SH, et al. Incidence and risk factors for steatosis progression in adults coinfecting with HIV and hepatitis C virus. *Gastroenterology*. 2011;140(3):809-817. doi:10.1053/j.gastro.2010.11.052
 116. Vodkin I, Valasek MA, Bettencourt R, Cachay E, Loomba R. Clinical, biochemical and histological differences between HIV-associated NAFLD and

- primary NAFLD: A case-control study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(4):368-378. doi:10.1111/apt.13052
117. Macias J, Rivero-Juarez A, Neukam K, et al. Impact of genetic polymorphisms associated with nonalcoholic fatty liver disease on HIV-infected individuals. *AIDS.* 2015;29(15).
 118. S.S. M, E. A, I.E. S, et al. HIV-positive patients with nonalcoholic fatty liver disease have a lower body mass index and are more physically active than HIV-negative patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;45(4):432-438. doi:http://dx.doi.org/10.1097/QAI.0b013e318074efe3
 119. Abrescia N, D'Abbraccio M, Figoni M, Busto A, Maddaloni A, Marco M. Hepatotoxicity of Antiretroviral Drugs. *Curr Pharm Des.* 2005;11(28):3697-3710. doi:10.2174/138161205774580804
 120. Buysse S, Vibert E, Sebah M, et al. Liver transplantation for fulminant hepatitis related to nevirapine therapy. *Liver Transplant.* 2006;12(12):1880-1882. doi:10.1002/lt.20985
 121. Aranzabal L, Casado JL, Moya J, et al. Influence of Liver Fibrosis on Highly Active Antiretroviral Therapy--Associated Hepatotoxicity in Patients with HIV and Hepatitis C Virus Coinfection. *Clin Infect Dis.* 2005;40(4):588-593. doi:10.1086/427216
 122. Wit FWNM, Weverling GJ, Weel J, Jurriaans S, Lange JMA. Incidence of and Risk Factors for Severe Hepatotoxicity Associated with Antiretroviral Combination Therapy. *J Infect Dis.* 2002;186(1):23-31. doi:10.1086/341084
 123. Ryom L, Lundgren JD, De Wit S, et al. Use of antiretroviral therapy and risk of end-stage liver disease and hepatocellular carcinoma in HIV-positive persons. *Aids.* 2016;30(11):1731-1743. doi:10.1097/QAD.0000000000001018
 124. Thomas P G, Jennifer R K, Julianne S, Peter R, Hashem B E-S. Cirrhosis and hepatocellular carcinoma in hiv-infected veterans with and without the hepatitis c virus: A cohort study, 1992-2001. *Arch Intern Med.* 2004;164(21):2349-2354.
 125. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, et al. Incidence of Types of Cancer among HIV-Infected Persons Compared with the General Population in the United States, 1992–2003. *Ann Intern Med.* 2013;148(10):728. doi:10.7326/0003-

4819-148-10-200805200-00005

126. Shiels MS, Cole SR, Kirk GD, Poole C. A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-Infected Individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;52(5):611-622. doi:10.1097/QAI.0b013e3181b327ca.A
127. Willemse S, Smit C, Sogni P, et al. Low compliance with hepatocellular carcinoma screening guidelines in hepatitis B/C virus co-infected HIV patients with cirrhosis. *J Viral Hepat*. 2019;(May):1-5. doi:10.1111/jvh.13146
128. Bräu N, Fox RK, Xiao P, et al. Presentation and outcome of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: A U.S.-Canadian multicenter study. *J Hepatol*. 2007;47(4):527-537. doi:10.1016/j.jhep.2007.06.010
129. Altavilla G, Caputo A, Lanfredi M, Piola C, Barbanti-Brodano G, Corallini A. Enhancement of chemical hepatocarcinogenesis by the HIV-1 tat gene. *Am J Pathol*. 2000;157(4):1081-1089. doi:10.1016/S0002-9440(10)64622-6
130. Salmon-Ceron D, Rosenthal E, Lewden C, et al. Emerging role of hepatocellular carcinoma among liver-related causes of deaths in HIV-infected patients: The French national Mortalité 2005 study. *J Hepatol*. 2009;50(4):736-745. doi:10.1016/j.jhep.2008.11.018
131. Worm SW, Friis-Møller N, Bruyand M, et al. High prevalence of the metabolic syndrome in HIV-infected patients: Impact of different definitions of the metabolic syndrome. *Aids*. 2010;24(3):427-435. doi:10.1097/QAD.0b013e328334344e
132. Friis-Møller N, Ryom L, Smith C, et al. An updated prediction model of the global risk of cardiovascular disease in HIV-positive persons: The Data-collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(2):214-223. doi:10.1177/2047487315579291
133. Agostino RBD, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Massaro JM, Kannel WB. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care. 2008:743-753. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579
134. Bedimo R, Westfall AO, Mugavero M, Drechsler H, Khanna N, Saag M. Hepatitis C virus coinfection and the risk of cardiovascular disease among HIV-infected patients. *HIV Med*. 2010;11(7):462-468. doi:10.1111/j.1468-1293.2009.00815.x

135. Hsue PY, Hunt PW, Sinclair E, et al. Increased carotid intima-media thickness in HIV patients is associated with increased cytomegalovirus-specific T-cell responses. *Aids*. 2006;20(18):2275-2283.
doi:10.1097/QAD.0b013e3280108704
136. Van Zoest RA, Van Den Born BJH, Reiss P. Hypertension in people living with HIV. *Curr Opin HIV AIDS*. 2017;12(6):513-522.
doi:10.1097/COH.0000000000000406
137. De Socio GV, Ricci E, Maggi P, et al. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control Rate of Hypertension in HIV-Infected Patients: The HIV-HY Study. *Am J Hypertens*. 2013;27(2):222-228. doi:10.1093/ajh/hpt182
138. Levy ME, Greenberg AE, Hart R, et al. High burden of metabolic comorbidities in a citywide cohort of HIV outpatients: evolving health care needs of people aging with HIV in Washington, DC. *HIV Med*. 2017;18(10):724-735. doi:10.1111/hiv.12516
139. Ding Y, Lin H, Liu X, et al. Hypertension in HIV-Infected Adults Compared with Similar but Uninfected Adults in China: Body Mass Index-Dependent Effects of Nadir CD4 Count. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2017;33(11):1117-1125. doi:10.1089/aid.2017.0008
140. De Socio GV, Ricci E, Maggi P, et al. Time trend in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in a contemporary cohort of HIV-infected patients: the HIV and Hypertension Study. *J Hypertens*. 2017;35(2).
141. van Zoest RA, Group for the AgeCS, Wit FW, et al. Higher Prevalence of Hypertension in HIV-1-Infected Patients on Combination Antiretroviral Therapy Is Associated With Changes in Body Composition and Prior Stavudine Exposure. *Clin Infect Dis*. 2016;63(2):205-213.
doi:10.1093/cid/ciw285
142. Nduka CU, Stranges S, Sarki AM, Kimani PK, Uthman OA. Evidence of increased blood pressure and hypertension risk among people living with HIV on antiretroviral therapy: a systematic review with meta-analysis. *J Hum Hypertens*. 2015;30:355.
143. Cattelan AM, Trevenzoli M, Sasset L, Rinaldi L, Balasso V, Cadrobbi P. Indinavir and systemic hypertension. *AIDS*. 2001;15(6).
144. Crane HM, Van Rompaey SE, Kitahata MM. Antiretroviral medications

- associated with elevated blood pressure among patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2006;20(7).
145. Antonello VS, Carlos Ferreira Antonello I, Grossmann TK, Tovo CV, Brasil Dal Pupo B, de Quadros Winckler L. Hypertension-an emerging cardiovascular risk factor in HIV infection. *J Am Soc Hypertens*. 2015;9(5):403-407. doi:10.1016/j.jash.2015.03.008
 146. Okeke NL, Davy T, Eron JJ, Napravnik S. Hypertension Among HIV-infected Patients in Clinical Care, 1996–2013. *Clin Infect Dis*. 2016;63(2):242-248. doi:10.1093/cid/ciw223
 147. Tripathi A, Jerrell JM, Skelton TN, Nickels MA, Duffus WA. Incidence of primary hypertension in a population-based cohort of HIV-infected compared with non-HIV-infected persons and the effect of combined antiretroviral therapy. *J Am Soc Hypertens*. 2015;9(5):351-357. doi:10.1016/j.jash.2015.01.007
 148. Boccara F, Auclair M, Cohen A, et al. HIV protease inhibitors activate the adipocyte renin angiotensin system. *Antivir Ther*. 2010;15(3):363-375. doi:10.3851/IMP1533
 149. El-Sadr WM, Mullin CM, Carr A, et al. Effects of HIV disease on lipid, glucose and insulin levels: results from a large antiretroviral-naïve cohort. *HIV Med*. 2005;6(2):114-121. doi:10.1111/j.1468-1293.2005.00273.x
 150. Petoumenos K, Worm S, Reiss P, et al. Rates of cardiovascular disease following smoking cessation in patients with HIV infection: results from the D:A:D Study. *HIV Med*. 2011;12(7):412-421. doi:10.1158/0008-5472.CAN-10-4002.BONE
 151. Brown TT, Cole SR, Li X, Kingsley LA, Palella FJ. Antiretroviral Therapy and the Prevalence and Incidence of Diabetes Mellitus in the Multicenter AIDS Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2016;165.
 152. Dubé MP. Disorders of Glucose Metabolism in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis*. 2000;31(6):1467-1475. doi:10.1086/317491
 153. Morse CG, Voss JG, Rakocovic G, et al. HIV Infection and Antiretroviral Therapy Have Divergent Effects on Mitochondria in Adipose Tissue. *J Infect Dis*. 2012;205(12):1778-1787. doi:10.1093/infdis/jis101

154. Samaras K. The burden of diabetes and hyperlipidemia in treated hiv infection and approaches for cardiometabolic care. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2012;9(3):206-217. doi:10.1007/s11904-012-0124-x
155. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet.* 1999;353(9170):2093-2099. doi:10.1016/S0140-6736(98)08468-2
156. Hadigan C, Meigs JB, Corcoran C, et al. Metabolic Abnormalities and Cardiovascular Disease Risk Factors in Adults with Human Immunodeficiency Virus Infection and Lipodystrophy. *Clin Infect Dis.* 2001;32(1):130-139. doi:10.1086/317541
157. Capeau J, Bouteloup V, Katlama C, et al. Ten-year diabetes incidence in 1046 HIV-infected patients started on a combination antiretroviral treatment. *AIDS.* 2012;26(3).
158. Kaplan RC, Kingsley LA, Sharrett AR, et al. Ten-Year Predicted Coronary Heart Disease Risk in HIV-Infected Men and Women. *Clin Infect Dis.* 2007;45(8):1074-1081. doi:10.1086/521935
159. Savès M, François R, Jacqueline C, et al. Factors Related to Lipodystrophy and Metabolic Alterations in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis.* 2002;34(10):1396-1405. doi:10.1086/339866
160. Riddler SA, Smit E, Cole SR, et al. Impact of HIV Infection and HAART on Serum Lipids in Men. *JAMA.* 2003;289(22):2978-2982. doi:10.1001/jama.289.22.2978
161. Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Shigenaga JK, Jensen P, Feingold KR. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74(5):1045-1052. doi:10.1210/jcem.74.5.1373735
162. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular Risk and Body-Fat Abnormalities in HIV-Infected Adults. *N Engl J Med.* 2005;352(1):48-62. doi:10.1056/NEJMra041811

163. Oh J, Hegele RA. HIV-associated dyslipidaemia: pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(12):787-796. doi:10.1016/S1473-3099(07)70287-6
164. Helleberg M, Afzal S, Kronborg G, et al. Mortality Attributable to Smoking Among HIV-1 – Infected Individuals : A Nationwide , Population-Based Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2013;56:727-734. doi:10.1093/cid/cis933
165. Naicker S, Rahmanian S, Kopp JB. HIV and chronic kidney disease. *Clin Nephrol.* 2015;83:S32-S38. doi:10.5414/CNP83S032
166. Boyd MA, Mocroft A, Ryom L, et al. Cardiovascular disease (CVD) and chronic kidney disease (CKD) event rates in HIV-positive persons at high predicted CVD and CKD risk: A prospective analysis of the D:A:D observational study. *PLoS Med.* 2017;14(11):1-14. doi:10.1371/journal.pmed.1002424
167. Subramanian S, Tawakol A, Burdo TH, et al. Arterial inflammation in patients with HIV. *JAMA Intern Med.* 2012;308(4):379-386. doi:10.1001/jama.2012.6698.Arterial
168. Tracy R, Henry K, Duprez D. High-Density Lipoprotein Particles and Markers of Inflammation and Thrombotic Activity in Patients with Untreated HIV Infection. *J Infect Dis.* 2010;201(2):285-292. doi:10.1086/649560.High-Density
169. Moreno JA, Beltran LM, Rubio-Navarro A, Puig J, Amaro-Villalobos, JM, Egido J. Influence of immune activation and inflammatory response on cardiovascular risk associated with the human immunodeficiency virus. *Vasc Health Risk Manag.* 2015;11:35. doi:10.2147/VHRM.S65885
170. Masiá M, Padilla S, García N, et al. Endothelial function is impaired in HIV-infected patients with lipodystrophy. *Antivir Ther.* 2010;15(1):101-110. doi:10.3851/IMP1491
171. Longenecker CT, Raggi P, Uribe-Leitz M, et al. Arterial stiffness in HIV-infected youth and associations with HIV-related variables. *Virulence.* 2017;8(7):1265-1273. doi:10.1080/21505594.2017.1305533
172. Kooij KW, Schouten J, Wit FWNM, et al. Difference in Aortic Stiffness between Treated Middle-Aged HIV Type 1-Infected and Uninfected Individuals Largely Explained by Traditional Cardiovascular Risk Factors, with an Additional Contribution of Prior Advanced Immunodeficiency. *J*

- Acquir Immune Defic Syndr.* 2016;73(1):55-62.
doi:10.1097/QAI.0000000000001024
173. Grunfeld C, Delaney JA, Wanke C, et al. Preclinical atherosclerosis due to HIV infection: Carotid intima-medial thickness measurements from the FRAM study. *Aids.* 2009;23(14):1841-1849. doi:10.1097/QAD.0b013e32832d3b85
 174. Armah KA, McGinnis K, Baker J, et al. HIV status, burden of comorbid disease, and biomarkers of inflammation, altered coagulation, and monocyte activation. *Clin Infect Dis.* 2012;55(1):126-136. doi:10.1093/cid/cis406
 175. Ye Y, Zeng Y, Li X, et al. HIV Infection : An Independent Risk Factor of Peripheral Arterial Disease. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;53(2):276-281.
 176. Jiménez Z, Sánchez-Conde M, Brañas F. La infección por VIH como causa de envejecimiento acelerado y fragilidad. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2018;53(2):105-110. doi:10.1016/j.regg.2017.04.007
 177. Nasi M, De Biasi S, Gibellini L, et al. Ageing and inflammation in patients with HIV infection. *Clin Exp Immunol.* 2017;187(1):44-52. doi:10.1111/cei.12814
 178. Smit M, Brinkman K, Geerlings S, et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: A modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(7):810-818. doi:10.1016/S1473-3099(15)00056-0
 179. Guaraldi G, Palella FJ. Clinical implications of aging with HIV infection. *Aids.* 2017;31(February):S129-S135. doi:10.1097/qad.0000000000001478
 180. High KP, Brennan-Ing M, Clifford DB, et al. HIV and aging: State of knowledge and areas of critical need for research. a report to the NIH office of AIDS research by the HIV and aging working group. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012;60(SUPPL.1):1-18. doi:10.1097/QAI.0b013e31825a3668
 181. Pathai S, Bajillan H, Landay AL, High KP. Is HIV a model of accelerated or accentuated aging? *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci.* 2014;69(7):833-842. doi:10.1093/gerona/glt168
 182. Althoff KN, McGinnis KA, Wyatt CM, et al. Comparison of risk and age at diagnosis of myocardial infarction, end-stage renal disease, and non-AIDS-defining cancer in HIV-infected versus uninfected adults. *Clin Infect Dis.* 2015;60(4):627-638. doi:10.1093/cid/ciu869
 183. Islam FM, Wu J, Jansson J, Wilson DP. Relative risk of cardiovascular disease

- among people living with HIV : a systematic review and meta-analysis. 2012;1-16. doi:10.1111/j.1468-1293.2012.00996.x
184. Reinschmidt S, Turk T, Tarr PE, et al. Incidental Findings on Coronary Computed Tomography Angiography in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Positive and HIV-Negative Persons. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(5):1-7. doi:10.1093/ofid/ofy084
 185. Sun D, Wu Y, Yuan Y, Wang Y, Liu W, Yang J. Is the atherosclerotic process accentuated under conditions of HIV infection, antiretroviral therapy, and protease inhibitor exposure? Meta-analysis of the markers of arterial structure and function. *Atherosclerosis*. 2015;242(1):109-116. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.059
 186. Friis-Møller N, Group DS. Combination Antiretroviral Therapy and the Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2003;349(21):1993-2003. doi:10.1056/NEJMoa030218
 187. Ryom L, Lundgren JD, El-sadr W, et al. Cardiovascular disease and use of contemporary protease inhibitors : the D : A : D international prospective multicohort study. *Lancet HIV*. 2018;3018(18):1-10. doi:10.1016/S2352-3018(18)30043-2
 188. Ribaud HJ, Benson CA, Zheng Y, et al. No Risk of Myocardial Infarction Associated With Initial Antiretroviral Treatment Containing Abacavir: Short and Long-Term Results from ACTG A5001/ALLRT. *Clin Infect Dis*. 2011;52(7):929-940. doi:10.1093/cid/ciq244
 189. Brothers C, Hernandez J, Cutrell A, et al. Risk of myocardial infarction and abacavir therapy: No increased risk across 52 glaxosmithkline-sponsored clinical trials in adult subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;51(1):20-28.
 190. Nan C, Shaefer M, Urbaityte R, et al. Abacavir Use and Risk for Myocardial Infarction and Cardiovascular Events: Pooled Analysis of Data From Clinical Trials. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(5):1-8. doi:10.1093/ofid/ofy086
 191. Engels EA, Goedert JJ. Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immunodeficiency Syndrome and Cancer: Past, Present, and Future. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2005;97(6):407-409. doi:10.1093/jnci/dji085
 192. Achenbach CJ, Buchanan AL, Cole SR, et al. HIV viremia and incidence of non-

- Hodgkin lymphoma in patients successfully treated with antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2014;58(11):1599-1606. doi:10.1093/cid/ciu076
193. Burra P, Burroughs A, Graziadei I, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol*. 2016;64(2):433-485. doi:10.1016/j.jhep.2015.10.006
 194. Neuberger JM, Bechstein WO, Kuypers DRJ, et al. Practical recommendations for long-term management of modifiable risks in kidney and liver transplant recipients: A guidance report and clinical checklist by the consensus on managing modifiable risk in transplantation (COMMIT) group. *Transplantation*. 2017;101(4):S1-S56. doi:10.1097/TP.0000000000001651
 195. Garcia-Retortillo M, Forns X, Feliu A, et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology*. 2002;35(3):680-687. doi:10.1053/jhep.2002.31773
 196. Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology*. 2002;122(4):889-896. doi:10.1053/gast.2002.32418
 197. Everson GT, Terrault NA, Lok AS, et al. A randomized controlled trial of pretransplant antiviral therapy to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology*. 2013;57(5):1752-1762. doi:10.1002/hep.25976
 198. Verna EC, Shetty K, Lukose T, et al. High post-transplant virological response in hepatitis C virus infected patients treated with pretransplant protease inhibitor-based triple therapy. *Liver Int*. 2015;35(2):510-517. doi:10.1111/liv.12616
 199. Belli LS, Berenguer M, Cortesi PA, et al. Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: A European study. *J Hepatol*. 2016;65(3):524-531. doi:10.1016/j.jhep.2016.05.010
 200. Pascasio JM, Vinaixa C, Ferrer MT, et al. Clinical outcomes of patients undergoing antiviral therapy while awaiting liver transplantation. *J Hepatol*. 2017. doi:10.1016/j.jhep.2017.08.008
 201. Coilly A, Pageaux G-P, Houssel-Debry P, et al. Improving liver function and delisting of patients awaiting liver transplantation for HCV cirrhosis: Do we

- ask too much to DAA? In: *Hepatology*. Vol 62. ; 2015:257A.
202. Sáez-González E, Vinaixa C, San Juan F, et al. Impact of hepatitis C virus (HCV) antiviral treatment on the need for liver transplantation (LT). *Liver Int*. 2017. doi:10.1111/liv.13618
 203. Crespo G, Trota N, Londoño MC, et al. The efficacy of direct anti-HCV drugs improves early post-liver transplant survival and induces significant changes in waiting list composition. *J Hepatol*. 2018;69(1). doi:10.1016/j.jhep.2018.02.012
 204. Belli LS, Perricone G, Adam R, et al. Impact of DAAs on liver transplantation: Major effects on the evolution of indications and results. An ELITA study based on the ELTR registry. *J Hepatol*. 2018;69(4):810-817. doi:10.1016/j.jhep.2018.06.010
 205. Gane E. The natural history and outcome of liver transplantation in hepatitis C virus-infected recipients. *Liver Transplant*. 2003;9(11):S28-S34. doi:10.1053/jlts.2003.50248
 206. Berenguer M, Ferrell L, Watson J, et al. HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. *J Hepatol*. 2000;32(4):673-684. doi:10.1016/S0168-8278(00)80231-7
 207. Berenguer M, Prieto M, Rayón JM, et al. Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology*. 2000;32(4 Pt 1):852-858. doi:10.1053/jhep.2000.17924
 208. Bacchetti P, Boylan RD, Terrault NA, Monto A, Berenguer M. Non-Markov multistate modeling using time-varying covariates, with application to progression of liver fibrosis due to hepatitis C following liver transplant. *Int J Biostat*. 2010;6(1):7. doi:10.2202/1557-4679.1213
 209. McCaughan GW, Zekry A. Mechanisms of HCV reinfection and allograft damage after liver transplantation. *J Hepatol*. 2004;40(3):368-374. doi:10.1016/j.jhep.2004.01.014
 210. Berenguer M, Palau A, Aguilera V, Rayón J-M, Juan FS, Prieto M. Clinical benefits of antiviral therapy in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Am J Transplant*. 2008;8(3):679-687. doi:10.1111/j.1600-6143.2007.02126.x

211. Xirouchakis E, Triantos C, Manousou P, et al. Pegylated-interferon and ribavirin in liver transplant candidates and recipients with HCV cirrhosis: systematic review and meta-analysis of prospective controlled studies. *J Viral Hepat.* 2008;15(10):699-709. doi:10.1111/j.1365-2893.2008.01019.x
212. Berenguer M. Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin. *J Hepatol.* 2008;49(2):274-287. doi:10.1016/j.jhep.2008.05.002
213. Coilly A, Roche B, Dumortier J, et al. Safety and efficacy of protease inhibitors to treat hepatitis C after liver transplantation: A multicenter experience. *J Hepatol.* 2013;60(1):78-86. doi:10.1016/j.jhep.2013.08.018
214. Vinaixa C, Rubín A, Aguilera V, Berenguer M. Recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Ann Gastroenterol.* 2013;26(4).
215. Forns X, Samuel D, Mutimer D, et al. Efficacy of telaprevir-based therapy in stable liver transplant patients with chronic genotype 1 hepatitis C. *Ann Hepatol.* 2016;15(4):512-523. doi:10.5604/16652681.1202922
216. Coilly A, Roche B, Duclos-Vallée JC, Samuel D. Management of HCV transplant patients with triple therapy. *Liver Int.* 2014. doi:10.1111/liv.12406
217. Charlton M, Gane E, Manns MP, et al. Sofosbuvir and Ribavirin for Treatment of Compensated Recurrent Hepatitis C Virus Infection After Liver Transplantation. *Gastroenterology.* 2014;(November):1-10. doi:10.1053/j.gastro.2014.10.001
218. Coilly A, Fougereou-Leurent C, de Ledinghen V, et al. Multicentre experience using daclatasvir and sofosbuvir to treat hepatitis C recurrence ? The ANRS CUPILT study. *J Hepatol.* 2016;65(4):711-718. doi:10.1016/j.jhep.2016.05.039
219. Roche B, Samuel D. Hepatitis C Virus: Up to the Minute. *Liver Transplant.* 2010;16:S26-S35. doi:10.1002/lt
220. Féray C, Gigou M, Samuel D, et al. Influence of the genotypes of hepatitis C virus on the severity of recurrent liver disease after liver transplantation. *Gastroenterology.* 1995;108(4):1088-1096. doi:10.1016/0016-5085(95)90207-4
221. Charlton M, Seaberg E, Wiesner R, et al. Predictors of patient and graft survival following liver transplantation for hepatitis C. *Hepatology.*

- 1998;28(3):823-830. doi:S0270913998003814
[pii]\r10.1002/hep.510280333
222. Sreekumar R, Gonzalez-Koch A, Maor-Kendler Y, et al. Early identification of recipients with progressive histologic recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology*. 2000;32(5):1125-1130.
doi:10.1053/jhep.2000.19340
 223. Humar A, Kumar D, Raboud J, et al. Interactions Between Cytomegalovirus, Human Herpesvirus-6, and the Recurrence of Hepatitis C After Liver Transplantation. *Am J Transplant*. 2002;2(5):461-466. doi:10.1034/j.1600-6143.2002.20511.x
 224. Burak KW, Kremers WK, Batts KP, et al. Impact of cytomegalovirus infection, year of transplantation, and donor age on outcomes after liver transplantation for hepatitis C. *Liver Transplant*. 2002;8(4):362-369.
doi:10.1053/jlts.2002.32282
 225. Eurich D, Boas-Knoop S, Ruehl M, et al. Relationship between the interleukin-28b gene polymorphism and the histological severity of hepatitis C virus-induced graft inflammation and the response to antiviral therapy after liver transplantation. *Liver Transplant*. 2011;17(3):289-298.
doi:10.1002/lt.22235
 226. Berenguer M, Prieto M, Juan FS, et al. Contribution of donor age to the recent decrease in patient survival among HCV-infected liver transplant recipients. *Hepatology*. 2002;36(1):202-210. doi:10.1053/jhep.2002.33993
 227. Watt KDS, Lyden ER, Gulizia JM, McCashland TM. Recurrent hepatitis C posttransplant: Early preservation injury may predict poor outcome. *Liver Transplant*. 2006;12(1):134-139. doi:10.1002/lt.20583
 228. Sheiner PA, Schwartz ME, Mor E, et al. Severe or multiple rejection episodes are associated with early recurrence of hepatitis C after orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 1995;21(1):30-34.
doi:10.1002/hep.1840210107
 229. Prieto M, Berenguer M, Rayón JM, et al. High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C virus genotype 1b infection following transplantation: Relationship with rejection episodes. *Hepatology*. 1999;29(1):250-256.
doi:10.1002/hep.510290122

230. Berenguer M, Aguilera V, Prieto M, et al. Delayed onset of severe hepatitis C-related liver damage following liver transplantation: A matter of concern? *Liver Transplant*. 2003;9(11):1152-1158. doi:10.1053/jlts.2003.50240
231. ELTR. European Liver Transplant Registry. Specific results by disease. 2015.
232. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996;334(11):693-699. doi:10.1056/NEJM199603143341104
233. Sapisochin G, Bruix J. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: outcomes and novel surgical approaches. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(4):203-217. doi:10.1038/nrgastro.2016.193
234. Miró JM, Torre-Cisneros J, Moreno A, et al. Documento de consenso GESIDA/GESITRA-SEIMC, SPNS y ONT sobre trasplante de órgano sólido en pacientes infectados por el VIH en España (Marzo 2005). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23(6):353-362. doi:10.1157/13076175
235. O'Grady J, Taylor C, Brook MG. Guidelines for liver transplantation in patients with HIV infection (2005). *HIV Med*. 2005;6(SUPPL. 2):149-153. doi:10.1111/j.1468-1293.2005.00303.x
236. Samuel D, Vallee J-CD, Teicher E, Vittecoq D. Liver transplantation in patients with HIV infection. *J Hepatol*. 2003;39:3-6. doi:10.1016/j.gastrohep.2010.01.007
237. Pineda JA, Romero-Gómez M, Díaz-García F, et al. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology*. 2005;41(4):779-789. doi:10.1002/hep.20626
238. Ragni M V., Eghtesad B, Schlesinger KW, Dvorchik I, Fung JJ. Pretransplant survival is shorter in HIV-positive than HIV-negative subjects with end-stage liver disease. *Liver Transplant*. 2005;11(11):1425-1430. doi:10.1002/lt.20534
239. Lopez-Dieguez M, Montes ML, Pascual-Pareja JF, et al. The natural history of liver cirrhosis in HIV-hepatitis C virus-coinfected patients. *AIDS*. 2011. doi:10.1097/QAD.0b013e3283454174
240. Warren-Gash C, Childs K, Thornton A, et al. Cirrhosis and liver transplantation in patients co-infected with HIV and hepatitis B or C: an observational cohort study. *Infection*. 2017;45(2):215-220.

doi:10.1007/s15010-016-0976-x

241. Martel-Laferrière V, Michel A, Schaefer S, et al. Clinical characteristics of human immunodeficiency virus patients being referred for liver transplant evaluation: A descriptive cohort study. *Transpl Infect Dis.* 2015;17(4):527-535. doi:10.1111/tid.12395
242. Duclos-Vallée J-C, Féray C, Sebag M, et al. Survival and recurrence of hepatitis C after liver transplantation in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology.* 2008;47(2):407-417. doi:10.1002/hep.21990
243. Baccarani U, Adani GL, Bragantini F, et al. Long-term outcomes of orthotopic liver transplantation in human immunodeficiency virus-infected patients and comparison with human immunodeficiency virus-negative cases. *Transplant Proc.* 2011;43(4):1119-1122. doi:10.1016/j.transproceed.2011.01.124
244. Miro JM, Montejo M, Castells L, et al. Outcome of HCV/HIV-coinfecting liver transplant recipients: a prospective and multicenter cohort study. *Am J Transpl.* 2012;12(7):1866-1876. doi:10.1111/j.1600-6143.2012.04028.x
245. Terrault NA, Roland M, Schiano T, et al. Outcomes of Liver Transplant Recipients with Hepatitis C and Human Immunodeficiency Virus Coinfection. *Liver Transplant.* 2012;18:716-726. doi:10.1002/lt.
246. Stock PG. Rapid deterioration of HIV co-infected patients waiting for liver transplantation is not predicted by MELD. *Liver Transplant.* 2005;11(11):1315-1317. doi:10.1002/lt.20539
247. Murillas J, Rimola A, Laguno M, et al. The Model for End-Stage Liver Disease Score Is the Best Prognostic Factor in Human Immunodeficiency Virus 1-Infected Patients with End-Stage Liver Disease: A Prospective Cohort Study. *Liver Transplant.* 2009;15:1133-1141. doi:10.1002/lt.
248. Subramanian A, Sulkowski M, Barin B, et al. MELD Score Is an Important Predictor of Pretransplantation Mortality in HIV-Infected Liver Transplant Candidates. *Gastroenterology.* 2010;138(1):159-164. doi:10.1053/j.gastro.2009.09.053
249. Araiz JJ, Serrano MT, Garcia-Gil FA, et al. Intention-to-treat survival analysis of hepatitis C virus/human immunodeficiency virus coinfecting liver

- transplant: Is it the waiting list? *Liver Transplant*. 2016;22(9):1186-1196. doi:10.1002/lt.24474
250. Londoño MC, Manzardo C, Rimola A, et al. IFN-free therapy for HIV/HCV-coinfected patients within the liver transplant setting. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(11):3195-3201. doi:10.1093/jac/dkw270
 251. Guaraldi G, Rossotti R, Verucchi G, et al. Successful pre- and posttransplant sofosbuvir-based anti-hepatitis C virus treatment in persons living with human immunodeficiency virus infection. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(2):1-5. doi:10.1093/ofid/ofx065
 252. Vinaixa C, Aguilera V, Blanes M, Maupoey J, Berenguer M, Prieto M. Peritransplant Antiviral Treatment of Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus-Coinfected Patients. *Liver Transplant*. 2018;24(10):1476-1480. doi:10.1002/lt.25297
 253. Grottenthaler JM, Werner CR, Steurer M, et al. Successful direct acting antiviral (DAA) treatment of HCV/HIV-coinfected patients before and after liver transplantation. *PLoS One*. 2018;13(6):1-12. doi:10.1371/journal.pone.0197544
 254. Llaneras J, Castells L, Santos B, et al. Removal from liver transplantation list of a hepatitis C virus-HIV co-infected patient after successful treatment with sofosbuvir and daclatasvir. *Transpl Infect Dis*. 2016;18(3):442-445. doi:10.1111/tid.12538
 255. Lai JC, Sonnenday CJ, Tapper EB, et al. Frailty in liver transplantation: An expert opinion statement from the American Society of Transplantation Liver and Intestinal Community of Practice. *Am J Transplant*. 2019;19(7):1896-1906. doi:10.1111/ajt.15392
 256. Lai JC, Feng S, Terrault NA, Lizaola B, Hayssen H, Covinsky K. Frailty predicts waitlist mortality in liver transplant candidates. *Am J Transplant*. 2014;14(8):1870-1879. doi:10.1111/ajt.12762
 257. Lai JC, Covinsky KE, McCulloch CE, Feng S. The liver frailty index improves mortality prediction of the subjective clinician assessment in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(2):235-242. doi:10.1038/ajg.2017.443
 258. Lai JC, Covinsky KE, Dodge JL, et al. Development of a novel frailty index to

- predict mortality in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2017;66(2):564-574. doi:10.1002/hep.29219
259. Guaraldi G, Brothers TD, Zona S, et al. A frailty index predicts survival and incident multimorbidity independent of markers of HIV disease severity. *Aids*. 2015;29(13):1633-1641. doi:10.1097/QAD.0000000000000753
 260. Guaraldi G, Malagoli A, Theou O, et al. Correlates of frailty phenotype and frailty index and their associations with clinical outcomes. *HIV Med*. 2017;18(10):764-771. doi:10.1111/hiv.12527
 261. Guaraldi G, Dolci G, Zona S, et al. A frailty index predicts post-liver transplant morbidity and mortality in HIV-positive patients. *AIDS Res Ther*. 2017;14(1):1-8. doi:10.1186/s12981-017-0163-x
 262. Locke JE, Durand C, Reed RD, Mehta S, Massie A, Nellore A. Long-term Outcomes after Liver Transplantation among Human Immunodeficiency Virus Infected Recipients. *Transplantation*. 2016;100(1):141-146. doi:10.1097/TP.0000000000000829.Long-term
 263. Tzakis AG, Cooper MH, Dummer JS, Ragni M, Ward JW, Starzl TE. Transplantation in HIV+ patients. *Transplantation*. 1990;49(2):354-358. doi:10.1097/00007890-199002000-00025
 264. Bouscarat F, D. Samuel, Simon F, P. Debat, H. Bismuth, A. G. Saimot. An observational study of 11 french liver transplant recipients infected with human immunodeficiency virus type 1. *Clin Infect Dis*. 1994;19(5):854-859. doi:10.1093/clinids/19.5.854
 265. Erice A, Rhame FS, Heussner RC, Dunn DL, Henry H, Balfour J. Human Immunodeficiency Virus Infection in Patients with Solid-Organ Transplants: Report of Five Cases and Review. *Rev Infect Dis*. 1991;13(4):537-547.
 266. Cooper C, Kanters S, Klein M, et al. Liver transplant outcomes in HIV-infected patients: A systematic review and meta-analysis with synthetic cohort. *Aids*. 2011;25(6):777-786. doi:10.1097/QAD.0b013e328344febb
 267. Gordon FH, P K Mistry, C A Sabin, C A Lee. Outcome of orthotopic liver transplantation in patients with haemophilia. *Gut*. 1998;42(5):744-749. doi:10.1136/gut.42.5.744
 268. Prachalias AA, Pozniak A, Taylor C, et al. Liver Transplantation in patients coinfectd with HIV. *Transplantation*. 2001;72(10).

269. Ragni M V, Belle SH, Im K, et al. Survival of Human Immunodeficiency Virus–Infected Liver Transplant Recipients. *J Infect Dis*. 2003;188(10):1412-1420. doi:10.1086/379254
270. Neff GW, Bonham A, Tzakis AG, et al. Orthotopic liver transplantation in patients with human immunodeficiency virus and end-stage liver disease. *Liver Transplant*. 2003;9(3):239-247. doi:10.1053/jlts.2003.50054
271. Fung J, Eghtesad B, Patel-Tom K, DeVera M, Chapman H, Ragni M. Liver transplantation in patients with HIV infection. *Liver Transplant*. 2004;10(10):S39-S53. doi:10.1002/lt.2004.20261
272. Norris S, Taylor C, Muiesan P, et al. Outcomes of liver transplantation in HIV-infected individuals: The impact of HCV and HBV infection. *Liver Transplant*. 2004;10(10):1271-1278. doi:10.1002/lt.20233
273. De Vera ME, Dvorchik I, Tom K, et al. Survival of liver transplant patients coinfectd with HIV and HCV is adversely impacted by recurrent hepatitis C. *Am J Transplant*. 2006;6(12):2983-2993. doi:10.1111/j.1600-6143.2006.01546.x
274. Schreiber I, Gaynor JJ, Jayaweera D, et al. Outcomes after orthotopic liver transplantation in 15 HIV-infected patients. *Transplantation*. 2007;84(6):697-705. doi:10.1097/01.tp.0000282873.24648.5b
275. Vennarecci G, Ettorre GM, Antonini M, et al. Liver Transplantation in HIV-Positive Patients. *Transplant Proc*. 2007;39(6):1936-1938. doi:https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2007.05.076
276. Roland ME, Barin B, Carlson L, et al. HIV-infected liver and kidney transplant recipients: 1- and 3-year outcomes. *Am J Transplant*. 2008;8(2):355-365. doi:10.1111/j.1600-6143.2007.02061.x
277. Mindikoglu AL, Regev A, Magder LS. Impact of human immunodeficiency virus on survival after liver transplantation: Analysis of united network for organ sharing database. *Transplantation*. 2008;85(3):359-368. doi:10.1097/TP.0b013e3181605fda
278. Tateo M, Roque-Afonso AM, Antonini TM, et al. Long-term follow-up of liver transplanted HIV/hepatitis B virus coinfectd patients: Perfect control of hepatitis B virus replication and absence of mitochondrial toxicity. *Aids*. 2009;23(9):1069-1076. doi:10.1097/QAD.0b013e32832c2a37

279. Coffin CS, Stock PG, Dove LM, et al. Virologic and clinical outcomes of hepatitis B virus infection in HIV-HBV coinfecting transplant recipients. *Am J Transplant.* 2010;10(5):1268-1275. doi:10.1111/j.1600-6143.2010.03070.x
280. Anadol E, Beckebaum S, Radecke K, et al. Orthotopic liver transplantation in human-immunodeficiency-virus-positive patients in Germany. *AIDS Res Treat.* 2012;2012. doi:10.1155/2012/197501
281. Campos-Varela I, Dodge JL, Stock PG, Terrault NA. Key donor factors associated with graft loss among liver transplant recipients with human immunodeficiency virus. *Clin Transplant.* 2016;30(9):1140-1145. doi:10.5588/ijtld.16.0716.Isoniazid
282. Antonini TM, Sebah M, Roque-Afonso AM, et al. Fibrosing cholestatic hepatitis in HIV/HCV co-infected transplant patients-usefulness of early markers after liver transplantation. *Am J Transplant.* 2011;11(8):1686-1695. doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03608.x
283. Terrault N, Reddy KR, Poordad F, et al. Peginterferon and ribavirin for treatment of recurrent hepatitis C disease in HCV-HIV coinfecting liver transplant recipients. *Am J Transplant.* 2014;14(5):1129-1135. doi:10.1111/ajt.12668
284. Castells L, Rimola A, Manzardo C, et al. Pegylated interferon plus ribavirin in HIV-infected patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation: A prospective cohort study. *J Hepatol.* 2015;62(1):92-100. doi:10.1016/j.jhep.2014.07.034
285. Burton Jr. JR, O'Leary JG, Verna EC, et al. A US multicenter study of hepatitis C treatment of liver transplant recipients with protease-inhibitor triple therapy. *J Hepatol.* 2014;61(3):508-514. doi:10.1016/j.jhep.2014.04.037
286. Antonini TM, Furlan V, Teicher E, et al. Therapy with boceprevir or telaprevir in HIV/hepatitis C virus co-infected patients to treat recurrence of hepatitis C virus infection after liver transplantation. *AIDS.* 2015;29(1):53-58. doi:10.1097/QAD.0000000000000516
287. Grant JL, Hawkins C, Brooks H, et al. Successful sofosbuvir-based therapy in HIV/hepatitis C virus coinfecting liver transplant recipients with recurrent hepatitis C virus infection. *AIDS.* 2016;30(1):93-98. doi:10.1097/QAD.0000000000000887

288. Campos-Varela I, Moreno A, Morbey A, et al. Treatment of severe recurrent hepatitis C after liver transplantation in HIV infected patients using sofosbuvir-based therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016.
doi:10.1111/apt.13629
289. Terrault N, Reddy KR, Poordad F, et al. Peginterferon and ribavirin for treatment of recurrent hepatitis C disease in HCV-HIV coinfectd liver transplant recipients. *Am J Transplant.* 2014;14(5):1129-1135.
doi:10.1111/ajt.12668
290. Castells L, Rimola A, Manzardo C, et al. Pegylated interferon plus ribavirin in HIV-infected patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation: A prospective cohort study. *J Hepatol.* 2015;62(1):92-100.
doi:10.1016/j.jhep.2014.07.034
291. Antonini TM, Coilly A, Rossignol E, et al. Sofosbuvir-based Regimens in HIV/HCV Coinfected Patients after Liver Transplantation. *Transplantation.* 2017. doi:10.1097/TP.0000000000001928
292. Manzardo C, Londoño MC, Castells LL, et al. Direct-acting antivirals are effective and safe in HCV/HIV-coinfected liver transplant recipients who experience recurrence of hepatitis C: A prospective nationwide cohort study. *Am J Transplant.* 2018;18(10):2513-2522. doi:10.1111/ajt.14996
293. Vibert E, Duclos-Vallée JC, Ghigna MR, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: The impact of human immunodeficiency virus infection. *Hepatology.* 2011;53(2):475-482. doi:10.1002/hep.24062
294. BENEDETTO F DI, TARANTINO G, ERCOLANI G, et al. Multicenter Italian Experience in Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma in HIV-Infected Patients. *Oncologist.* 2013:592-599.
295. Agüero F, Forner A, Manzardo C, et al. Human immunodeficiency virus infection does not worsen prognosis of liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2016;63(2):488-498.
doi:10.1002/hep.28321
296. Margolis D, Heredia A, Gaywee J, Oldach D, Drusano G, Redfield R. Abacavir and Mycophenolic Acid, an Inhibitor of Inosine Monophosphate Dehydrogenase, Have Profound and Synergistic Anti-HIV Activity. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 1999;21(5).

297. Duclos-Vallée JC, Vittecoq D, Teicher E, et al. Hepatitis C virus viral recurrence and liver mitochondrial damage after liver transplantation in HIV-HCV co-infected patients. *J Hepatol.* 2005;42(3):341-349. doi:10.1016/j.jhep.2004.11.029
298. Moreno A, Cervera C, Fortun J, et al. Epidemiology and Outcome of Infections in Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus–Coinfected Liver Transplant Recipients: A FIPSE/GESIDA Prospective Cohort Study. *Liver Transplant.* 2012;18:70-82. doi:10.1002/lt.
299. Miro J, Agüero F, Duclos-Vallée J-C, Mueller N, Grossi P, Moreno A. Infections in solid organ transplant HIV-infected patients. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:119-130. doi:10.1111/1469-0691.12754
300. Teicher E, Boufassa F, Vittecoq D, et al. Infectious complications after liver transplantation in human immunodeficiency virus-infected recipients. *Transpl Infect Dis.* 2015;17(5):662-670. doi:10.1111/tid.12422
301. Miró JM, Blanes M, Norman F, Martín-Dávila P. Infections in solid organ transplantation in special situations: HIV-infection and immigration. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30(SUPPL.2):76-85. doi:10.1016/S0213-005X(12)70086-1
302. Harbell J, Fung J, Nissen N, et al. Surgical complications in 275 HIV-infected liver and/or kidney transplantation recipients. *Surg (United States).* 2012;152(3):376-381. doi:10.1016/j.surg.2012.06.012
303. Cherian Pt, Alrabih W, Douiri A, et al. Liver Transplantation in Human Immunodeficiency Virus–Infected Patients: Procoagulant, but Is Antithrombotic Prophylaxis Required? *Liver Transplant.* 2012;18:83-89. doi:10.1002/lt
304. Baccarani U, Pravisani R, Isola M, et al. Early post-liver transplant surgical morbidity in HIV infected recipients: risk factor for overall survival? A nationwide retrospective study . *Transpl Int.* 2019:0-3. doi:10.1111/tri.13446
305. Agüero F, Rimola A, Stock P, et al. Liver Retransplantation in Patients with HIV-1 Infection: An International Multicenter Cohort Study. *Am J Transplant.* 2016;16(2):679-687. doi:10.1111/ajt.13461
306. Gastaca M, Aguero F, Rimola A, et al. Liver retransplantation in HIV-infected

- patients: A prospective cohort study. *Am J Transplant*. 2012;12(9):2465-2476. doi:10.1111/j.1600-6143.2012.04142.x
307. Albeldawi M, Aggarwal A, Madhwal S, et al. Cumulative Risk of Cardiovascular Events After Orthotopic Liver Transplantation. *Liver Transplant*. 2012;18(3):370-375. doi:10.1002/lt.
308. Madhwal S, Atreja A, Albeldawdi M, Lopez R, Post A, Costa M. Is Liver Transplantation a Risk Factor for Cardiovascular Disease? A Meta-Analysis of Observational Studies. *Liver Transplant*. 2012;18(3):1140-1146. doi:10.1002/lt.
309. VanWagner LB, Serper M, Kang R, et al. Factors associated with major adverse cardiovascular events after liver transplantation among a national Sample. 2017;16(9):2684-2694. doi:10.1111/ajt.13779.